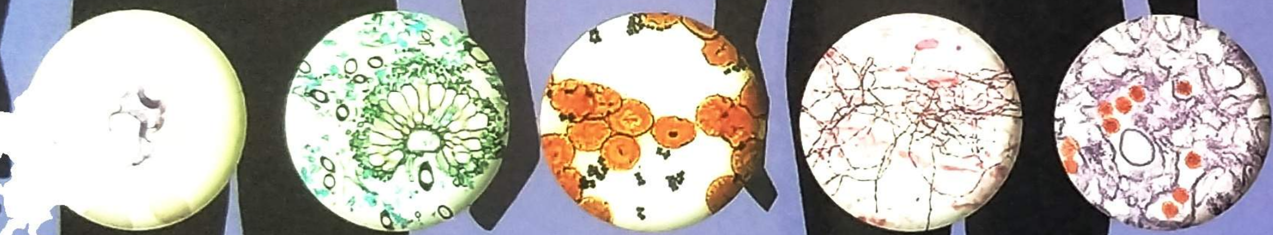
۲۰۲۱

مورای

میکروب شناسی پزشکی
باکتری شناسی

عمومی / اختصاصی



ترجمه:
دکتر جلال مردانه
دانشیار میکروب‌شناسی پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی گناباد

MBS
Medical Basic Science

زندگی صحنهٔ یکتای هنرمندی ماست

هر کسی نغمهٔ خود خواند و از صحنه رود

صحنه پیوسته به جاست

خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد

سرشناسه	:	موری، پاتریک آر. .Murray, Patrick R
عنوان و نام پدیدآور	:	میکروب‌شناسی پزشکی مورای: باکتری‌شناسی عمومی اختصاصی/ مولف پاتریک‌آر. مورای، [کن‌اس. روزنتال، مایکل‌ا. فالر] ؛ مترجم جلال مردانه.
مشخصات نشر	:	تهران: اندیشه رفیع، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	:	۵۸۰ ص.
شابک	:	978-622-273032-1 :
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	عنوان اصلی: .Medical microbiology,9th ed,2021
یادداشت	:	عنوان دیگر: میکروب‌شناسی پزشکی مورای: (باکتری‌شناسی عمومی اختصاصی) ۲۰۲۱.
موضوع	:	میکرب‌شناسی پزشکی
موضوع	:	Medical microbiology
موضوع	:	باکتری‌شناسی پزشکی
موضوع	:	Medical bacteriology
شناسه افزوده	:	روزنتال، کن اس.
شناسه افزوده	:	.Rosenthal, Ken S
شناسه افزوده	:	فالر، مایکل ا.، ۱۹۵۰ - م.
شناسه افزوده	:	.Pfaller, Michael A
شناسه افزوده	:	مردانه، جلال، ۱۳۵۸ -، مترجم
رده بندی کنگره	:	QR۴۶
رده بندی دیویی	:	۶۱۶/۹۰۴۱
شماره کتابشناسی ملی	:	۷۴۰۴۳۹۳
وضعیت رکورد	:	فیپا

اندیشه رفیع

ناشر کتب علوم پزشکی

www.andisherafi.com

نام کتاب:	**میکروب شناسی پزشکی مورای (باکتری شناسی عمومی - اختصاصی) ۲۰۲۱**
مولف:	پاتریک آر. مورای
مترجم:	دکتر جلال مردانه
ناشر:	**انتشارات اندیشه رفیع**
گرافیک متن:	شادی حمیدی
نوبت چاپ:	اول - ۱۳۹۹
شمارگان:	۲۰۰۰ جلد
لیتوگرافی:	ندای دانش
چاپ:	منصور
شابک:	۹۷۸-۶۲۲-۲۷۳-۰۳۲-۱
بها:	۱۵۰۰۰۰ تومان

دفتر مرکزی: **اندیشه رفیع**

خیابـــان انقلاب - خیابان ۱۲ فروردین - خیابان شـــهدای ژاندارمری

مقابل اداره پست - ساختمان ۱۲۶ - طبقه‌دوم - تلفکس: ۶۶۹۵۰۳۹۳

تلفن: ۶۶۹۷۱۴۱۴ - ۶۶۹۷۰۵۱۷ - ۶۶۹۷۰۵۱۸

مقدمه مترجم

به نام خداوند یکتا

سرآغاز سخن یزدان پاک و مهربان را بسیار سپاسگزارم که من را یاری نمود تا با ترجمه مجموعه پیش رو کمکی در جهت افزایش دانش این سرزمین رسانده باشم. بی‌شک میکروب‌شناسی علمی بسیار گسترده بوده که از اهمیت ویژه‌ای در بین علوم مختلف از جمله پزشکی، بیوتکنولوژی، مهندسی ژنتیک، نانوتکنولوژی، همچنین صنعت و سایر علوم برخوردار می‌باشد و هر روز با آشکار شدن بخشی از ناگفته‌های فراوانی که در این رشته وجود دارد ارزش آن نمایان‌تر می‌گردد.

کتاب پیش رو ترجمه قسمت باکتری‌شناسی (عمومی و اختصاصی) آخرین چاپ (ویرایش ۲۰۲۱) کتاب میکروب شناسی پزشکی مورای می‌باشد. کتاب مرجع میکروب‌شناسی پزشکی مورای هر ۴ سال یکبار تجدید چاپ می‌گردد و در هر چاپ جدید، نویسنده سعی بر آن دارد که جدیدترین و ضروری‌ترین مطالب را در این زمینه اضافه نماید. در چاپ ۲۰۲۱ این کتاب در بخش‌های مختلف مطالب جدیدی در خصوص طبقه‌بندی باکتری‌ها، فاکتورهای بیماریزایی، روش‌های تشخیص و رژیم‌های درمانی اضافه گردیده است. در این چاپ با شیوه‌ای متفاوت از چاپ‌های قبل، نویسنده به منظور درک بهتر خوانندگان از باکتری‌ها و بیماری‌های عفونی ناشی از آنها، به معرفی موارد بالینی و طرح پرسش و پاسخ در ابتدا و انتهای فصل‌های کتاب پرداخته است. علاوه بر این کتاب حاضر از نظر ساختاری و ترتیب قرار گیری فصل‌ها نیز متفاوت از چاپ قبلی است که به فهم بهتر مطالب کمک می‌کند.

این کتاب از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان مرجعی جهت تدریس در دانشگاه‌ها برای گروه‌های مختلف پزشکی، علوم پایه پزشکی و نیز آزمون‌های رشته‌های گوناگون در مقاطع مختلف تحصیلی شامل دکتری تخصصی (Ph.D)، کارشناسی ارشد، کارشناسی و ارتقاء که درس میکروب‌شناسی پزشکی از دروس امتحانی آنها می‌باشد، معرفی شده است.

در طی ترجمه این کتاب تمام تلاش بر این بوده است که با رعایت کامل امانت‌داری در ترجمه، مجموعه‌ای کامل و جامع را به خوانندگان گرامی تقدیم نمایم، با این وجود، کتاب پیش رو خالی از اشکال نبوده و از خوانندگان و دانشجویان گرامی خواستارم که دیدگاه‌های خود را ارائه نموده تا در ویرایش‌های بعدی این کتاب مورد استفاده قرار گیرد.

در پایان از تلاش‌های فراوان مدیر مسئول انتشارات اندیشه رفیع جناب آقای رنجبر، و دیگر دست‌اندرکاران این موسسه و تمام کسانی که در ترجمه و چاپ این کتاب ما را یاری رسانده‌اند، بسیار سپاسگزارم.

جلال مردانه

تابستان ۱۳۹۹

Email: Jalalmardaneh@yahoo.com

تقدیم به

این کتاب را پیشکش می‌نمایم به همسر مهربان
و فرزنـــدان عزیزم آریا و پوریا که وجودشـــان
شادی‌بخش زندگی من است.

فهرست

بخش ۱

مقدمه

فصل ۱

مقدمه‌ای بر میکروب‌شناسی پزشکی

احساس جالب آنتون وان لیون هوک (Anton van Leeuwenhoek)، بیولوژیست هلندی، در سال ۱۶۷۴ را تصور کنید، زمانی که او طی بررسی‌های دقیق از طریق عدسی‌های میکروسکوپی روی یک قطره آب، دنیایی از میلیون‌ها جاندار کوچک (Animalcules) را کشف کرد. حدود ۱۰۰ سال بعد یک بیولوژیست دانمارکی به نام اتومولر (Otto Muller) مطالعات وان لیون هوک را گسترش داد و باکتری‌ها را براساس روش‌های طبقه‌بندی کارلوس لینئوس (Carolus Linnaeus) در جنس‌ها و گونه‌ها طبقه‌بندی کرد. این آغاز طبقه‌بندی تاکسونومیک میکروب‌ها بود. در سال ۱۸۴۰ یک پاتولوژیست آلمانی به نام فردریش هنله (Friedrich Henle) یک سری معیارهایی جهت اثبات نقش میکروارگانیسم‌ها به عنوان عوامل بیماری‌های انسانی (تئوری جرم (Germ Theory) در مورد بیماری‌ها) مطرح نمود. روبرت کخ (Robert Koch) و لویی پاستور (Louis Pateur) در طی دهه های ۱۸۷۰ و ۱۸۸۰ این تئوری را تأیید کردند و به کمک یک سری آزمایشات متوالی ثابت کردند که میکروارگانیسم‌ها مسئول ایجاد بیماری‌هایی مانند سیاه زخم، هاری، طاعون، وبا و سل هستند. دیگر دانشمندان نیز ثابت کردند که مجموعه متنوعی از میکروب‌های مختلف مسئول ایجاد بیماری در انسان هستند. دوره شیمی درمانی (Chemotherapy) در سال ۱۹۱۰ زمانی آغاز گردید که یک شیمیدان آلمانی به نام پل ارلیش (Paul Erlich) اولین عامل ضد میکروبی یعنی ترکیبی که علیه اسپیروکت‌های عامل سفلیس مؤثر بود را کشف کرد. بعد از آن پنی‌سیلین (Penicillin) در سال ۱۹۲۸ توسط الکساندر فلمینگ (Alexander Fleming's)، سولفانیل آمید (Sulfanilamide) در سال ۱۹۳۵ توسط جرالد دوماک (Gerhard Domagk's)، استرپتومایسین (Streptomycin) در سال ۱۹۴۳ توسط سلمن واکسمن (Selman Waksman's) کشف شد. در سال ۱۹۴۶ یک میکروب‌شناس آمریکایی به نام جان اندرز (John Enders) اولین کسی بود که ویروس‌ها را در کشت‌های سلولی کشت داد که منجر به ایجاد راهی برای تولید زیاد کشت‌های ویروسی جهت توسعه واکسن (Vaccine) شد. هزاران دانشمند این مسیر را دنبال کردند که هر کدام روش خاص خود را داشتند و هر کدام روش‌هایی را برای شناخت میکروب‌ها و نقش آن‌ها در بیماریزایی ارائه نمودند.

دانش و تجربه میکروب‌شناسی ما هم‌اکنون یک تحول قابل توجه یافت‌شده در پیشرفت‌های تکنولوژیک سریع در آنالیز ژنوم را تجربه می‌کند. تست‌های تشخیصی ملکولی پیاده سازی شده‌اند و به اندازه کافی ارزان هستند که امکان شناسایی سریع و تایید ارگانیسم‌ها را فراهم سازند. قبلاً حقایق غیرقابل درک در خصوص خصوصیات بیماریزایی ارگانیسم‌ها، ارتباطات تاکسونومیک و ویژگی‌های عملکردی جمعیت میکروبی درون‌زا آشکار شده است. پیچیدگی‌های علم میکروب‌شناسی پزشکی در عصر امروز بیش از گذشته خود نمایی می‌کند. ما امروزه می‌دانیم که هزاران نوع مختلف از میکروب‌ها در درون، بیرون و اطراف ما زندگی می‌کنند و صدها نوع آن عامل بیماری‌های جدی در انسان هستند. برای درک این اطلاعات و طبقه‌بندی آن‌ها به صورت کارآمد، باید یک سری مسائل پایه و اساسی میکروب‌شناسی پزشکی را بدانیم. برای این منظور میکروب‌ها را می‌توان به ۵ گروه کلی دسته‌بندی کرد: ویروس‌ها، باکتری‌ها، آرکئا باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها، که هر کدام پیچیدگی خاص خود را دارند. به نظر نمی‌رسد که آرکئا باکتری‌ها باعث ایجاد بیماری شوند

اما بندپایان ممکن است رابطه ایجاد بیماری با انسان داشته باشند و در این کتاب مورد بحث قرار می‌گیرند.

ویروس‌ها

ویروس‌ها (Viruses) کوچکترین ذرات عفونی هستند و محدوده قطر این ذرات از ۱۸ تا ۶۰۰ نانومتر است (اغلب ویروس‌ها کمتر از ۲۰۰ نانومتر هستند و نمی‌توان آن‌ها را با میکروسکوپ نوری دید). ویروس‌ها معمولاً حاوی دئوکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) یا ریبونوکلئیک اسید (RNA) هستند ولی هر دو آن‌ها در یک ذره وجود ندارد، با این حال ذراتی وجود دارند که مشابه ویروس‌ها هستند ولی فاقد هرگونه اسیدهای نوکلئیک قابل شناسایی می‌باشند (مانند پریون‌ها) با این وجود اخیراً یک ذره به نام میمی ویروس (Mimivirus) شناسایی شده است که حاوی DNA و RNA است. اسیدهای نوکلئیک ویروسی که برای همانند سازی ضروری‌اند در یک پوشش پروتئینی همراه با یک غشاء لیپیدی یا بدون آن بسته‌بندی شده‌اند. ویروس‌ها، انگل‌های واقعی هستند و برای همانندسازی به سلول‌های میزبان نیاز دارند. نوع سلول‌هایی که با ویروس آلوده می‌شوند و پاسخ ایمنی میزبان به عفونت، نوع علایم کلینیکی بیماری را مشخص می‌کند. تاکنون بیش از ۲۰۰۰ گونه ویروس شناسایی شده که تقریبا ۶۵۰ گونه آن برای انسان‌ها و حیوانات عفونی هستند. عفونت می‌تواند به صورت همانندسازی سریع ویروس‌ها و تخریب سلول باشد یا به صورت یک رابطه طولانی مدت مزمن، و در صورت امکان ادغام اطلاعات ژنتیکی ویروسی در ژنوم میزبان باشد. فاکتورهایی که مشخص می‌کند کدام یک از این مکانیسم‌ها رخ دهد به صورت جزیی شناسایی شده‌اند.

طیف بیماری‌های ایجاد شده توسط ویروس‌ها می‌تواند از یک سرماخوردگی معمولی تا یک عفونت معده‌ای - روده‌ای تا بیماری‌های کشنده مانند ابولا و با تظاهرات حاد، مزمن و حتی تحریک کننده ایجاد سرطان باشد. پاسخ ایمنی هم محافظت و هم پاتولوژی را سبب می‌باشد و می‌تواند عامل اولیه بیماری باشد و اغلب با علائم شبه آنفولانزا غیر اختصاصی ناشی از پاسخ‌های میزبان به حضور ویروس در خون آغاز می‌شود. بیماری ویروسی به وسیله بافت‌های هدف آلوده شده توسط ویروس مشخص می‌شود. تشخیص سایتومگالوویروس کلاسیک با جداسازی در کشت سلول، شناسایی اجزا ویروسی یا پاسخ‌های ایمنی ضدویروسی با نقش مرکزی برای شناسایی ژنتیکی و توالی‌یابی، صورت می‌یرد. درمان توسعه پیدا کرده است بطوریکه هم اکنون درمان قابل قبولی برای عفونت‌های ویروس هپاتیت C و پایداری مادام العمر ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) وجود دارد. واکسن‌های جدید خطر ناشی از چندین ویروس را کاهش داده و واکسن‌های مورداستفاده جهت ویروس پاپیلومای انسانی و هپاتیت B از سرطان‌ها نیز جلوگیری می‌کنند.

باکتری‌ها

باکتری‌ها (Bacteria) از نظر ساختمانی نسبتا ساده هستند. آن‌ها پروکاریوت هستند. ارگانیسم‌های تک سلولی ساده بدون غشاء هسته (Nuclear Membrane)، میتوکندری (Mitochondria)، اجسام گلژی (Golgi Bodies) و شبکه اندوپلاسمی (Endoplasmic Reticulum) که با تقسیم غیر جنسی (Asexual Division) تکثیر می‌یابند. دیواره سلولی باکتری‌ها پیچیده است و شامل یکی از دو شکل اصلی می‌باشد: یک دیواره سلولی گرم مثبت با یک پپتیدوگلیکان ضخیم و یا یک دیواره سلولی گرم منفی با یک لایه پپتیدوگلیکان نازک و یک غشاء خارجی. بعضی از باکتری‌ها فاقد این ساختار سلولی هستند و فقط در سلول‌های میزبانی یا در محیط هایپرتونیک می‌توانند زنده بمانند. اندازه (۱ تا ۲۰ میکرومتر یا بیشتر)، شکل (کروی، میله‌ای، فنری) و آرایش فضایی سلول‌ها (سلول‌های تک، زنجیره‌ها، دسته‌ها) برای طبقه‌بندی اولیه باکتری‌ها بکار می‌رود و خصوصیات فنوتیپک و ژنوتیپک باکتری‌ها اساس طبقه‌بندی قطعی آن‌ها می‌باشد.

ما در جهان میکروبی با میکروب‌ها زندگی می‌کنیم بطوریکه در هوایی که تنفس می‌کنیم، آبی که می‌نوشیم و غذایی که می‌خوریم نیز باکتری‌ها وجود دارند. خیلی از این باکتری‌ها غیر بیماریزا هستند ولی بعضی از آن‌ها می‌توانند بیماری‌های مرگ‌آور ایجاد کنند. بدن انسان

یک زیستگاه برای هزاران گونه باکتریایی مختلف است. بعضی از آن‌ها به صورت موقت آن جا زندگی می‌کنند و برخی به صورت دائمی یک رابطه انگلی با میزبان خود دارند. این جمعیت میکروب‌های ساکن در روده‌ها روی پوست‌ها و سایر سطوح اپی‌تلیال (تحت عنوان میکروبیوم انسان نامیده می‌شود) تقریبا به عنوان یک ارگان بدن عمل می‌کند. هر کدام از ما میکروبیوم منحصر بفردی را داریم که همانند اثر انگشت دارای شناخت‌هایی است. اما تفاوت‌های فردی دارد. اگرچه میکربیوم تحت‌تأثیر ژنتیک‌های می‌باشد و توسط سیستم ایمنی ما کنترل می‌شود، اما میکروبیوم به محیط، رژیم غذایی‌ها، و آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروهایی که ما استفاده می‌کنیم حساس است همان طور که روش‌های آنالیز ژنتیکی سریع‌تر و ارزان‌تر می‌باشند اما اثرات انواع مختلف میکروب‌های موجود در میکروبیوم روی سیستم ایمنی ما، متابولیسم، متابولیسم دارویی، رفتار و سلامتی عمومی ناشناخته هستند. در آینده‌ای نزدیک ما شاهد افزایش استفاده از میکروبیوم روده‌ای با هدف درمانی با روش پیوند مدفوعی به عنوان درمان حاضر کولیت عود کننده کلستریدیوم دینیسیل در جهت درمان بیماری التهابی روده، دیابت تیپ ۲ مرتبط با سندرم متابولیک و سایر بیماری‌ها خواهیم بود.

بیماری باکتریایی می‌تواند نتیجه اثرات سمی محصولات باکتریایی (مثلاً توکسین‌ها) یا وقتی باکتری‌ها به بافت‌ها و مایعات بدن که به طور طبیعی استریل هستند حمله می‌کنند باشد. برخی باکتری‌ها همیشه بیماریزا هستند، فاکتورهای بیماریزایی بیان می‌کنند که سبب آسیب بافتی می‌شود، در حالی که دیگران از طریق تحریک التهاب سبب بیماری شده و یا بسیاری از باکتری‌ها از هر دو روش استفاده می‌کنند. شناسایی مناسب باکتری‌های ایجاد کننده عفونت امکان پیش‌بینی دوره بیماری و درمان چند میکروبی مناسب را فراهم می‌سازد. متاسفانه استفاده نامناسب از آنتی میکروب‌ها و سایر فاکتورها منجر به انتخاب باکتری‌های مقاوم به چندین ماده ضد میکروبی می‌گردد که قابل درمان نیستند.

قارچ‌ها

برعکس باکتری‌ها، ساختار قارچ‌ها (Fungi) بسیار پیچیده است. قارچ‌ها ارگانیسم‌های یوکاریوت هستند که دارای هسته مشخص، میتوکندری، دستگاه گلژی و شبکه اندوپلاسمی هستند. قارچ‌ها می‌توانند یا به صورت تک سلولی (مخمر) باشد که دارای تکثیر غیر جنسی هستند یا به صورت رشته‌ای (کپک) باشند که دارای تکثیر غیر جنسی و جنسی می‌باشند. اغلب قارچ‌ها یا به صورت مخمر یا به صورت کپک هستند، هرچند بعضی از قارچ‌ها می‌تواند به هر دو شکل وجود داشته باشد که این‌ها به عنوان قارچ‌های دو شکلی محسوب می‌شوند و شامل ارگانیسم‌هایی مانند *هیستوپلاسما*، *بلاستومایسس* و *کوکسیدیوئیدس* می‌باشد.

عفونت‌های قارچی از عفونت‌های پوستی خوش خیم تا پنومونی تهدید کننده زندگی، سپسیس و بیماری‌های ایجاد کننده اختلالات شکلی متغیر هستند. اغلب قارچ‌ها به‌طور موثری توسط ایمنی میزبان کنترل می‌شوند و می‌تواند در بدن فرد برای تمام عمر باقی بماند اما این قارچ‌های مشابه می‌توانند سبب بیماری شدید در میزبان دارای ضعف سیستم ایمنی شود. درمان ضد میکروبی فرایندهای متابولیکی منحصر به فرد و ساختارهای قارچ‌های هدف قرار می‌دهند اما ممکن است توکسیک بوده و نیاز به درمان‌های طولانی‌مدت باشد. همانند باکتری‌ها، استفاده گسترده از عوامل ضد قارچی در بخش‌های بیمارستانی منجر به ظهور مخمرها و قارچ‌هایی می‌شود که مقاومت ذاتی یا اکتسابی را به چندین کلاس مختلف عوامل ضد قارچی را نشان می‌دهند.

انگل‌ها

انگل‌ها (Parasites) پیچیده‌ترین میکروب‌ها هستند. اگرچه همه انگل‌ها به عنوان یوکاریوت طبقه‌بندی شده‌اند، بعضی از آن‌ها تک سلولی‌اند و بعضی دیگر چند سلولی هستند. محدوده اندازه انگل‌ها می‌تواند از پروتوزآهای ریز به قطر ۴ تا ۵ میکرومتر (همانند اندازه

اغلب باکتری‌ها) تا کرم‌های نـواری به طول ۱۰ متر و آرتروپودها (مانند ساس‌ها) باشد. در حقیقت، تصور اندازه بعضی از انگل‌هــا و طبقه‌بندی آن‌ها جـزء میکروب‌ها دشــوار است. چرخه‌های زندگی آن‌ها نیز همواره پیچیده هســتند. بعضی از انگل‌ها یک رابطه دائمی با انســان‌ها دارند و بقیه در طی مراحل تکامل در رابطه با میزبان‌های حیوانی هســتند. بیماری انگلی از طریق علائم، کســب تاریخچه خوب از بیمار و شناســایی میکروب، شناسایی می‌شــود. نکات مفیــد از تاریخچه ســفر و رژیم غذایی بیمار به دســت می‌آید زیرا بســیاری از انگل‌ها منحصر به نواحی مختلف جهان می‌باشــند. درمان برای برخی از انگل‌هــا و نه همه آن‌ها وجود دارد و گســترش مقاومت بــه عوامل ضد انگلی پیشــگیری و درمان بســیاری از عفونت‌های ایجاد شونده توسط انگل‌ها را پیچیده می‌کند.

ایمونولوژی

بحث کردن در مورد میکروب‌شناســی انســانی بدون شناخت پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی در برابر میکروب‌ها امری دشــوار اســت. پاســخ‌های ذاتی و ایمنی با جهت نگهداری میکروبیوم فلور نرمال ما و محافظت ما در برابر عفونت ناشــی از پاتوژن‌ها برنامه‌ریزی شده‌اند. سدهای فیزیکی از تهاجم میکروب جلوگیری می‌کند، پاسخ‌های ذاتــی الگوهای مولکولــی را روی ترکیبــات میکروبی شناســایی کرده و دفاع‌های موضعــی را فعال می‌نمایند و پاســخ‌های ایمنی آداپته شده اختصاصی میکروب‌های مهاجم را بــه منظور حذف و مهار توکســین‌های آن‌ها هدف قرار می‌دهند. متاســفانه، پاسخ ایمنی اغلب بسیار با تاخیر یا خیلی آهسته بوده تا بتواند از عفونت جلوگیری کرده یا گسترش آن را مانع شود. پاسخ التهابی ایجاد شده اغلب در ایجاد علائم بیماری مشــارکت داشته یا عامل با آن‌ها می‌باشد برای بهینه‌ســازی ایمنی‌سازی فعال با ترکیبات میکروب‌ها (واکسن‌ها) تقویت می‌شود. سرانجام پاســخ‌های ذاتی و ایمنی بهتریــن جلوگیری کنندگان و درمان بیماری میکروبی هستند.

بیماری میکروبی

آزمایشگاه میکروب‌شناسی بالینی نقش مهمی را در تشــخیص و کنترل بیماری‌هــای عمومی بازی می‌کند. تکنولوژی‌های ملکولــی، پروتئومیــک و ایمونولوژیک جدیدتر جهت افزایش اطلاعاتی که آزمایشــگاه می‌تواند فراهم سازد مورد استفاده قرار می‌گیرند.

بسیاری از تست‌های تشــخیصی نیاز به نمونه‌های زنده داشــته و کیفیت نتایج بــه کیفیت نمونه جمع‌آوری شــده از بیمار، روش‌هایی که به وســیله آن‌ها نمونه از بیمار گرفته شــده و به آزمایشــگاه انتقال داده می‌شود، و تکنیک‌هایی که برای نشــان دادن میکروب در نمونه اســتفاده می‌گردند، دارد علاوه بر این نمونه جمع آوری شده باید نمایشگر محل عفونت باشد و در طی جمع‌آوری نباید با سایر ارگانیسم‌های کلونیزه کننده پوست و سطوح مخاطی آلوده شــود. تعیین کننده‌های حساســیت ضد میکروبی نیاز به میکروب‌های زنده و نمایشــگر خالص شــده از نمونه بالینی دارند. دانســتن حداقل غلظت‌های مهارکنندگی و بیوســیدال بــرای داروهای خاص جهت تجویز بهترین درمان مهم می‌باشد.

روش‌های آنالیز ژنــوم و آنتی‌ژن کمتر گران بوده و برای اغلب پاتوژن‌ها در دســترس می‌باشد. این روش‌ها ممکن اســت نیاز به نمونه‌های زنده نداشــته باشند. این آزمایش‌ها بسیار حســاس و اختصاصی بوده و می‌توانند سرعت آنالیز را بالا ببرند.

میکروبیولوژی و ایمونولوژی در کلینیک

نســبتا تعداد کمی از ارگانیســم‌ها به عنوان همیشه بیماریــزا (مانند ویروس هاری، باســیلوس آنتراســیس، شیگلا، اســپوروتریکس) دسته‌بندی می‌شوند درحالی که برخی تنها شــرایط به خوبی تعریف شده یا تحت شرایط خاص (مثلاً عفونت‌های فرصت طلب افراد دارای ضعف سیســتم ایمنی) باعــث ایجاد بیماری می‌شــوند. برخی بیماری‌هــا وقتی که شــخصی در معرض ارگانیســم‌ها از منابع خارجی اســت ایجاد می‌شوند که تحت عفونت اگزوجنــوس نامیده می‌شــود (مانند ویــروس آنفلوآنزا، کلســتریدیوم تتانی، نایســریا گونوره، کوکسیدیوایدیس

کادر ۱-۱ چهار سوال راجع به بیمار مبتلا به بیماری عفونی

۱-آیا یک عفونت است؟
۲- عفونت کجاست؟
۳- کدام میکروب ایجاد کننده عفونت بوده و چگونه باعث ایجاد بیماری می‌شود؟
۴- آیا بیماری باید درمان شود و اگر چنین است بهترین درمان کدام است؟

ایمیتیس و آنتاموباهیستولیتیکا)، اما اغلب بیماری‌های انسان توسط ارگانیسم‌هایی از فلور میکروبی خود فرد که به قسمت‌های به طور نرمال استریل بدن (مانند خون، مغز، ریه‌ها، حفره صفاقی) گسترش یافته‌اند که به دنبال آن بیماری اتفاق می‌افتد (عفونت‌های اندوجنوس). برخی عفونت‌ها سبب ایجاد یک بیماری به خوبی شناخته شده منفرد می‌گردند که در اغلب مواقع توسط فعالیت فاکتور بیماری‌زا از قبیل توکسین (مثلا کلستریدیوم تتانی [کزاز] ایجاد می‌شود در حالی که دیگران می‌توانند سبب تظاهرات متعدد بیماری شوند (مثلا استافیلوکوکوس اورئوس) سبب ایجاد اندوکاردیت، پنومونی، عفونت‌های زخم مسمومیت غذایی می‌شود). بیماری مشابهی می‌تواند هم چنین توسط میکروب‌های مختلفی ایجاد شود (مثلاً مننژیت می‌تواند توسط ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها ایجاد شود).

از طریق درک ویژگی‌های میکروب و پاسخ میزبان به عفونت یک رویکرد شبه شرلوک هولمز می‌تواند برای شرارت میکروبی به کار گرفته شود تا بیماری عفونی بالینی بیمار بر طرف گردد. علاوه بر این احتیاطات مناسب برای محافظت خود فرد و دیگران از عفونت می‌تواند اتخاذ گردد و رویکرد قابل درک برای تجویز درمان مناسب می‌تواند طراحی شود. وقتی با یک بیمار با بیماری عفونی مواجهه هستیم چهار سئوال وجود دارد که باید پاسخ داده شوند (کادر ۱-۱).

پرسش ۱: اولین قدم در درمان بیماری عفونی شناسایی و افتراق عفونت از سایر بیماری‌ها است. عفونت‌ها اغلب همراه با تب، التهاب، تورم غدد لنفاوی و سایر علائم هستند (جدول ۱-۱). بسیاری از این تظاهرات بیماری در نتیجه پاسخ التهابی به عفونت ایجاد می‌شوند. این تظاهرات مشابه می‌تواند توسط سایر سندروم‌های

جدول ۱-۱ نشانه‌های یک عفونت

- تب
- بالا بودن تعداد نوتروفیل
- پنومونی
- اسهال
- راش
- آبسه
- علائم شبه آنفلوآنزا
- لرز
- لنفو آدنوپاتی
- بزرگ شدن طحال یا کبد
- از دست دادن وزن به صورت غیر قابل وتوجیه
- گلودرد
- itises
- سپسیس
- مفصل داغ

بیماری ایجاد شوند.

پرسش بعدی این است که عفونت کجاست؟ دانستن محل عفونت می‌تواند نشانه‌هایی در خصوص میکروب احتمالی ایجاد کننده عفونت فراهم سازد و در انتخاب آنتی میکروبیالی که بتواند به بافت یا محل عفونی شده برسد اهمیت دارد.

پاسخ‌ها به پرسش ۳ اهداف اصلی این کتاب هستند: کدام میکروب ایجاد کننده عفونت بوده و چگونه باعث بیماری شده است؟ اگرچه افتراق عفونت‌های باکتریایی، ویروسی، قارچی و انگلی در اغلب موارد از طریق تظاهرات فیزیکی و تاریخچه بیمار امکان‌پذیر است اما برخی از تست‌های آزمایشگاهی می‌تواند به تمرکز بر روی تشخیص کمک نمایند. برای مثال عفونت‌های باکتریایی اغلب همراه با افزایش سطوح سرمی پروتئین واکنشی C و پروکلسی تونین هستند که اجزاء یک پاسخ التهابی می‌باشند. زمانی که تشخیص افتراقی حاصل می‌شود (لیستی از میکروب‌های احتمالی)، سپس تست‌های تاییدی می‌توانند میکروب ایجاد کننده بیماری را شناسایی نمایند. فصل ۴ تا ۶ انواع تست‌های مختلف ارایه شده و کاربرد آن‌ها برای هر میکروب مورد بحث قرار می‌گیرد. علاوه بر دانستن مناسب‌ترین تست برای میکروب یا سندروم میکروبی، دانستن محدودیت‌ها، حساسیت و اختصاصیت تست‌ها نیز مهم است.

افراد بیشتر و بیشـتری با نقص‌های ایمنی ناشی از درمان‌های مورد اسـتفاده برای سـرطان، بیماری خود ایمنی، یا عفونت‌ها (مثـلا AIDS) زندگی می‌کنند. این افراد به عفونت‌های ایجاد شده توسط میکروب‌های کمتر بیماریزا یا غیر بیماریزا حسـاس می‌باشند در صورتی که افراد دیگر را درگیر نمی‌کند. اهمیت پاسـخ ایمنی ناقص برای محافظت علیه این میکروب‌ها بسیار واضح است.

بیمـاری باکتریایـی معمـولا توسـط فاکتورهای بیماریزای میکروب تعیین می‌شـود. بـرای برخی یک فاکتور بیماریزا عامل بیماری می‌باشـد مثلا برای کورینه باکتریوم دیفتریه، ویبریوکلرا و کلستریدیوم بوتولینوم تولید کننده توکسـین، برای دیگران بیماری ممکن اسـت در نتیجه کلونیزاسیون، محصولات جانبی سم یا پاسخ‌های ایمنی و التهابی به میکروب باشـد. پاسـخ‌های ایمنی و التهابی توسط سـاختارهای میکروب تحریک می‌شوند. ساختارهای میکروبی تکراری الگوهای ملکولی مرتبط با پاتوژن را فراهم می‌کنند که پاسـخ‌های ذاتی را تحریک می‌نمایند در حالی که سـاختارهای اختصاصی توسـط پاسخ ایمنی شناسایی می‌شوند. علاوه بر این ساختارهای باکتریایی و قارچی خارج سلولی معمولا فعال سازی آبشار پروتئین‌های قابل حل سیستم کمپلمان تحریک می‌کنند که ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را به محل عفونت فراخوانی می‌نمایند، التهاب آغاز می‌شـود. تولیـد آنتی‌بادی فعال شـده و یک سوراخ غشـایی ملکولی در میکروب ایجاد می‌گردد. عفونت‌های داخل سـلولی شـامل ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها نیاز به پاسخ ایمنی مختلفی دارند و پیامدها نیز متفاوت هسـتند. سـلول‌های انسانی به وسـیله خاموش کردن فرایندهای سلولی و از طریق فعال کردن پاسـخ‌های سلولی سـایتولیتیک (پاسخ‌های سلول کشـنده طبیعی [NK]، سـلول T و ماکروفاژ) که سـلول‌های عفونی را کشـته و یا wall off می‌کنند به عفونت میکروبی داخل سلولی پاسخ می‌دهند. آنتی‌بادی تولید می‌شود تا توکسـین‌ها را غیر فعال کرده از اتصال میکروب جلوگیری نماید و برداشـت و حذف آن توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها تسـهیل نماید. طبیعت بیماری و حساسیت یک فرد به پاتوژن با توجه به این که چگونه پاسخ محافظتی سریعا علیه عفونت عمل نماید، کارآمدی پاسـخ و پیامدهای ایمونوپاتولوژیک پاسـخ مشـخص می‌شـود. التهاب همراه اغلب پاسخ‌های ایمنی می‌باشد و گاهـی اوقات تنها درمان التهـاب به عنوان عاملی که برای درمان عفونت اسـت اهمیت دارد تا شدت بیماری کاهش یابد.

پرسش چهار باید مورد تفکر قابل توجهی قرار گیرد: آیا میکروب باید درمان شود و اگر چنین است بهترین درمان کدام است؟ طراحی درمان مناسب برای عفونت‌هایی که خود به خودی بهبود پیدا نمی‌کنند ضروری است. اگر چه درمان آنتی‌بیوتیکی می‌تواند سبب از بین رفتن فلور نرمال شـده که به دنبال آن باکتری‌ها و قارچ‌های بیماریزایی بیشتری اجازه پیدا می‌کنند در آن جا ساکن شوند. درمان مناسب نیاز به استفاده کافی از داروی ضد میکروبی علیه هدف حساس در داخل میکروب در محل عفونت در بدن، دارد. قدرت ضـد میکروبی و طیف فعالیت و خصوصیات فارماکولوژیک دارو به وسیله ساختار و روش فعالیت دارو مشخص می‌شود. میکروب‌ها ممکن است به طور طبیعی مقاوم بوده یـا جهش پیدا نمایند یـا اطلاعاتی ژنتیکی را کسـب نمایند تا خود را مقـاوم کنند و آن‌هایی که به آنتی بیوتیک‌ها مقاوم هسـتند انتخاب خواهند شد و دوام خواهند آورد. انتخاب‌هـای ضد میکروبی آغازین ممکن است تلاش داشـته باشند که همه پاتوژن‌های ممکن را پوشش دهند اما با شناسـایی میکروب و حساسیت‌های ضـد میکروبی آن، آنتی‌بیوتیک‌هایـی که اختصاصی‌تر، ارزان‌تـر، تجویز آن‌ها راحت‌تر و یـا دارای اثرات جانبی کمتری هسـتند باید تجویز شوند داروهای ضد میکروبی در فصل‌های ۱۷، ۴۰، ۶۱ و ۷۱ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

علاوه بر چهار پرسـش مرتبط با بیمار، ارایه دهنده مراقبت نیز باید بداند که خود و دیگران را در برابر عفونت محافظت نماید. پرسـش‌های کلیدی شـامل این موارد می‌باشـند: آیا واکسن وجود دارد؟ چه مراقبت‌های ایمنی باید بکار برده شـود؟ چگونه می‌توان دست‌ها، وسایل و سـطوح آلوده را ضدعفونی کرد؟ بهترین روش محافظت از فرد در برابر عفونت جلوگیری از در معرض قرار گرفتن یا تماس است و سپس بهترین روش ایجاد ایمونیزاسیون علیه میکروب با عفونت قبلی یا واکسن است. روش‌های مناسـب رعایت بهداشـت و ضدعفونی در فصل ۳ مورد بحث قرار گرفته‌اند و واکسن‌ها در فصل ۱۱ بحث شده‌اند. محدود کردن دسترسـی به افراد یا محیط‌های آلوده به

وسیله **قرنطینه** به جلوگیری از گسترش ویروس آبله کمک کرد و با یک واکسن موثر و برنامه واکسیناسیون جهانی منجر به ریشه‌کنی ویروس شد.

دانستن ویژگی‌های اپیدمیولوژیک میکروب به تعیین مواجهه بالقوه و شناسایی این که چه کسی در خطر عفونت است کمک می‌کند. این شامل روش‌های گسترش، ناقل اگر وجود دارد، گستردگی جغرافیایی و حضور فصلی میکروب، همین‌طور اثر بهداشت فردی، ژنتیک، عادات و سبک زندگی که خطر عفونت و بیماری را افزایش می‌دهد می‌شود. درخواست از بیمار در خصوص جایی که وی اخیرا سفر کرده است پرسش کلیدی در رسیدن به تشخیص می‌باشد و نشانه‌ای از جهانی شدن بیماری است.

خلاصه

مهم است بدانیم که دانش ما از جهان میکروبی دائماً در حال تکامل است. میکروب‌شناس‌های اولیه یافته‌های پیشگامان خود را مبنایی برای کشفیات خود قرار می‌دهند، ما و نسل‌های بعد از ما نیز این کشفیات را ادامه خواهیم داد و میکروب‌ها، بیماری‌ها و درمان‌های جدیدی را کشف خواهیم کرد. در فصل‌های بعد به یافته‌های جدید اشاره شده است که می‌تواند برای فهم میکروب‌ها و بیماری‌های ناشی از آن‌ها کمک‌کننده باشد.

فصل

۲

میکروبیوم انسان در سلامتی و بیماری

تا زمان تولد، جنین انسان در یک محیط به طور قابل توجهی محافظت شده و اغلب استریل زندگی می‌کند، با این حال، این وضعیت به سرعت همچنان که نوزاد با باکتری‌ها، آرکئه‌آ، قارچ‌ها و ویروس‌ها از مادر، سایر تماس‌های نزدیک و محیط مواجه می‌گردد تغییر پیدا می‌کند. در طی چند سال آینده جمعیت ارگانیسم‌ها (میکروبیوتا [Microbiota] یا فلورنرمال [جدول ۱-۲]) روی سطوح پوست، سوراخ‌های بینی، حفره دهانی، روده‌ها و مجرای ادراری تناسلی تشکیل می‌شوند. تمرکز این فصل دست‌یابی به درک فهم در خصوص نقشی که این جمعیت‌ها در عملکردهای متابولیک و ایمونولوژیک افراد سالم ایفا می‌کنند، فاکتورهایی تنظیم‌کننده ترکیب این جمعیت‌ها و چگونگی تخریب این جمعیت‌ها که می‌تواند منجر به حالت‌های بیماری شود، است.

پروژه میکروبیوم انسان

دانش کنونی ما راجع به میکروبیوم (Microbiome) حاصل اتمام موفقیت‌آمیز پروژه ژنوم انسان است. ۱۳ سال تلاش بین‌المللی که از سال ۱۹۹۰ آغاز گردید و توالی‌های تقریباً ۳ بیلیون نوکلئوتید که سازنده ۲۳۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین در DNA انسان هستند را مشخص کرد. بسیار شبیه تلاش‌های فرستادن انسان به ماه، بزرگترین نتیجه این کار توسعه تکنولوژی‌ها و راه‌حل‌های اینفورماتیک بود که امکان تولید و آنالیز داده‌های توالی‌یابی DNA و RNA را می‌دهد.

جدول ۱-۲. فهرست واژه‌ها

واژه	تعریف
میکروبیوتا	جامعه‌ای از میکروب‌ها که در درون و روی بدن فرد زندگی می‌کنند، از نظر ماهیتی می‌تواند بین مکان‌های محیطی و زیست‌گاه‌های میزبان در فرد سالم و بیمار متفاوت باشد.
فلور نرمال	میکروبیوتا
میکروبیوم	مجموعه‌ای مجتمع از ژنوم‌های میکروبی در میکروبیوتا
میکروبیوم مرکزی	گونه‌های میکروبی که به طور معمول بین افراد در جایگاه‌های خاصی از بدن مشترک هستند، اگرچه به طور تیپیک تعداد گونه‌های محدودی وجود دارند ولی این گونه‌ها بیشترین میزان جمعیت میکروبی را تشکیل می‌دهند.
میکروبیوم ثانویه	گونه‌های میکروبی که در تنوع منحصر بفرد افراد در مکان‌های خاصی از بدن مشارکت دارند، به طور تیپیک از نظر نسبی در تعداد کمی وجود دارند.
تنوع عملکردی (Functional Redundancy)	عملکردهای ضروری (مثل متابولیسم مواد غذایی، تنظیم پاسخ ایمنی) که توسط تعداد گوناگونی از میکروبیوتا تأمین می‌گردد.
تنوع تاکسونومیک	تعداد متنوعی از گونه‌ها که میکروبیوتا را تشکیل می‌دهند.
پروتئومیکس (proteomics)	شناخت محصولات پروتئینی جمعیت میکروبیوم
متابولومیکس(metabolomics)	شناخت فعالیت متابولیکی جمعیت میکروبیوم
پری‌بیوتیک	عامل غذایی که رشد یک یا بیشتر اعضاء میکروبیوتا را تقویت می‌کند.
پروبیوتیک	ارگانیسم زنده که وقتی مصرف می‌شود اعتقاد بر این است که برای میزبان مفید می‌باشد.

پروژه میکروبیوم انسان یک مطالعه چندملیتی ۵ ساله بود که به آنالیز ترکیب ژنتیکی (**میکروبیوم**) جمعیت‌های میکروبی که روی و داخل بدن بالغین سالم زندگی می‌کنند پرداخت. به منظور نشان دادن پیچیدگی این برنامه تخمین زده می‌شود که در میزبان سلول‌های باکتریایی به نسبت ۱۰ به ۱ بیشتر از سلول‌های انسانی می‌باشند و جمعیت باکتریایی حداقل ۳۰۰ برابر بیشتر ژن‌های پروتئین شرکت می‌کند.

پروژه میکروبیوم انسان در سال ۲۰۰۷ با جمع‌آوری نمونه‌هایی از بینی، دهان، پوست، معده و واژن داوطلبین بالغ سالم آغاز گردید. میکروب‌ها به وسیله توالی‌یابی نواحی هدف ژن RNA ریبوزومی 16S شناسایی شدند و اطلاعات راجع به محتوای ژن تمام جمعیت به وسیله توالی‌یابی ژنوم کامل، مجموعه نمونه‌ها تعیین گردید. این آنالیزها نشان داد که تنوع اساسی در ترکیب گونه و ژن برای افراد و در جایگاه‌های مختلف بدن وجود دارد. برای مثال باکتری‌هایی که معده را کلونیزه می‌کنند با باکتری‌هایی که در دهان، پوست و دیگر جایگاه‌های بدن کلونیزه شده‌اند متفاوت هستند. جایگاهی از بدن که بزرگترین **تنوع تاکسونومیک و ژنتیک** را داشت روده بوده و واژن دارای کمترین پیچیدگی بود. محیط‌های ریز از قبیل نواحی مختلف دهان، معده، سطح پوست و واژن نیز میکروبیوم منحصربفرد خود را داشتند. (شکل ۱-۲).

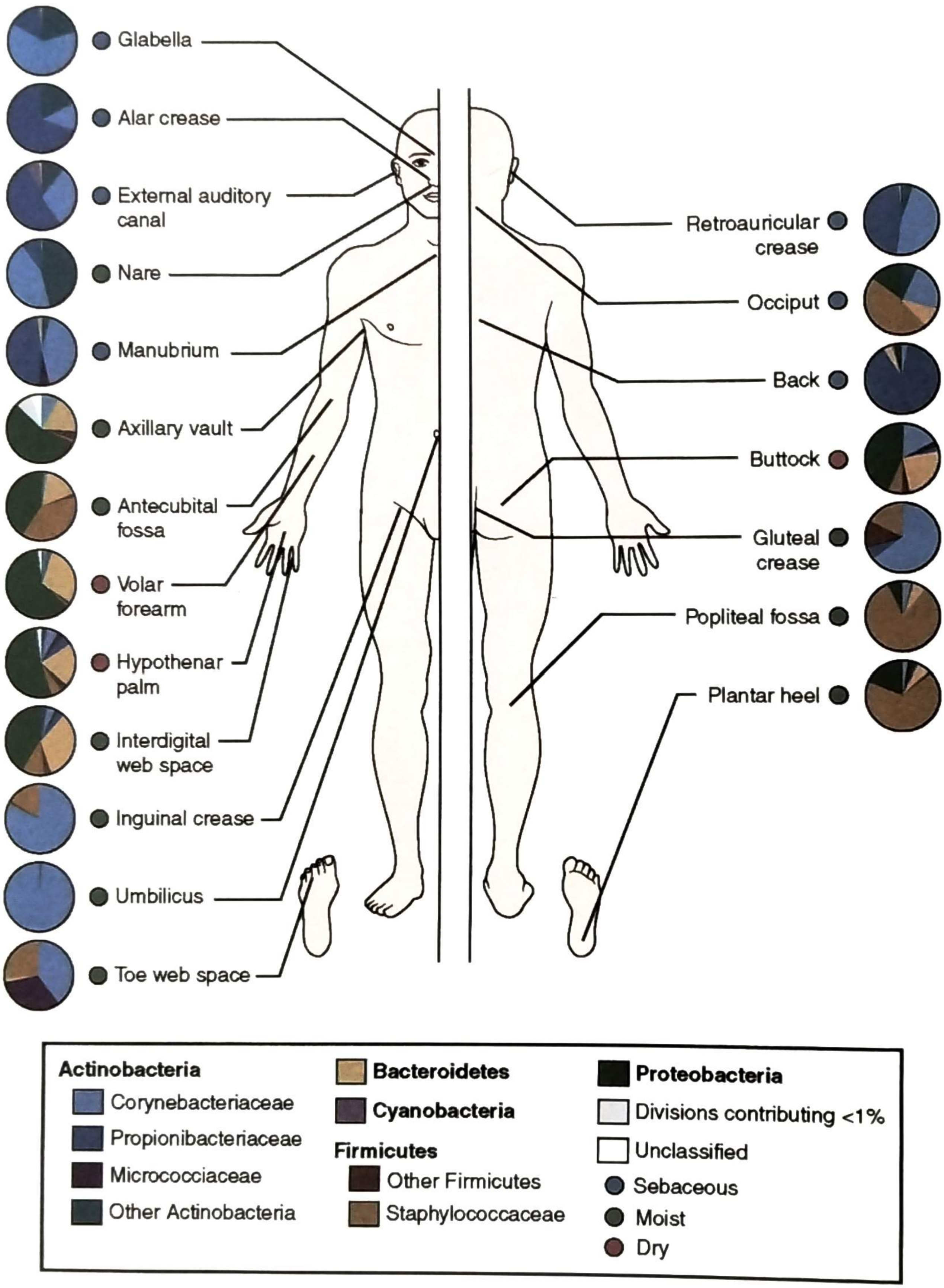
میکروبیوم مرکزی

اغلب افراد دارای یک **میکروبیوم مرکزی** مشترک هستند که به صورت دلخواه به عنوان گونه‌هایی که در جایگاه خاص در ۹۵ درصد افراد یا بیش از آن وجود دارند تعریف می‌شود. بیشترین تعداد گونه‌های مشترک در دهان و پس از آن در بینی، روده و پوست وجود دارند و کمترین گونه‌های مشترک در واژن یافت می‌شوند. علاوه بر این، تعداد اندکی از گونه‌های تشکیل‌دهنده میکروبیوم مرکزی فراوان‌ترین گونه‌ها هستند و نمایانگر جمعیت کلی می‌باشند، در حالیکه بخش باقیمانده جمعیت (**میکروبیوم ثانویه [Secondary Microbiome]**) از تعداد اندکی از بسیاری گونه‌ها که ممکن است به طور وسیع بین افراد مشترک نباشد تشکیل شده است. این می‌تواند بدین معنی باشد که اعضاء میکروبیوم مرکزی بسیار مهم بوده و فراهم‌کننده عملکردهای ضروری هستند که می‌بایست برای فعالیت‌های نرمال متابولیک و ایمونولوژیک وجود داشته باشد. عملکردهای فراهم‌شونده توسط میکروبیوم ثانویه نیز از نظر عملکردی مهم هستند اما می‌تواند توسط انواعی از ارگانیسم‌ها فراهم شوند. به عبارت دیگر، اگرچه انواع فراوانی گونه‌ها بین افراد وجود دارند، اما تنوع کمی در ترکیب ژنتیکی در هر مکان وجود دارد. **تنوع تاکسونومیک** جمعیت زیاد است، اما خصوصیات عملکردی در میکروبیوم‌های مرتبط با سلامتی بسیار حفاظت‌شده (**تنوع عملکردی [Functional Redundancy]**) می‌باشند. تعجب‌آور نیست اگر ما توجه داشته باشیم که میکروبیوم جامعه‌ای است که در ارتباط همزیستی با میزبان خود است، فراهم‌کننده نیاز عملکردهای متابولیک می‌باشد و تحریک‌کننده ایمنی ذاتی و جلوگیری‌کننده از کلونیزه شدن فرد با پاتوژن‌های ناخواسته است. این تنوع‌های بین فردی میکروبیوم می‌تواند در افراد سالم وجود داشته باشد؛ به همین میزان عملکردهای مورد نیاز رضایت‌بخش هستند.

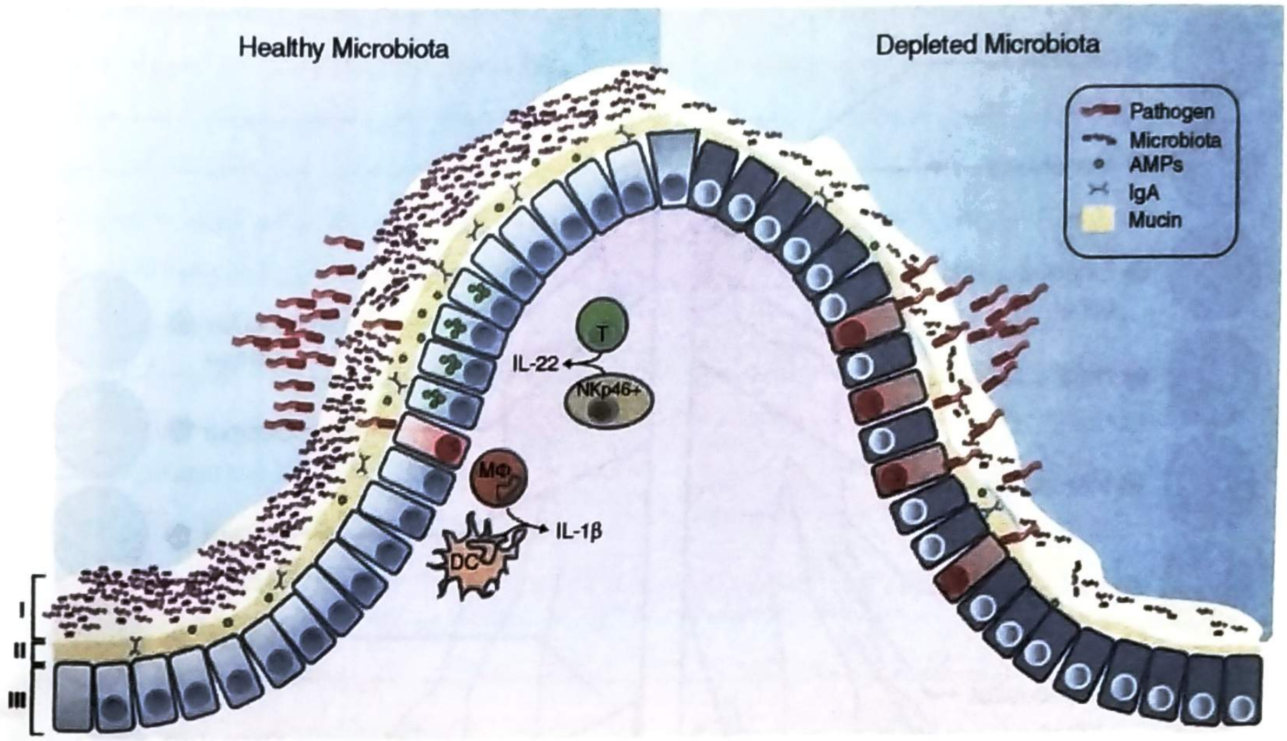
تکامل میکروبیوم و فلور نرمال

فلور نرمال مکانی خاص از بدن از جامعه منحصر بفردی از میکروبیوتا مرکزی و ثانویه تشکیل شده است که از طریق ارتباط همزیستی با میزبان و ارتباط رقابتی با دیگر گونه‌ها شکل می‌گیرد. میزبان مکانی جهت کلونیزه شدن، مواد غذایی و محافظت نسبی در برابر گونه‌های ناخوانده (پاسخ‌های ایمنی ذاتی) فراهم می‌نماید. میکروب‌ها عملکردهای متابولیک موردنیاز، تحریک ایمنی ذاتی و تنظیمی و جلوگیری از کلونیزه شدن با پاتوژن‌های ناخوانده را تأمین می‌کنند (شکل ۲-۲). توانایی تحمل میزان اکسیژن یا فقدان آن (حالت ردوکس) و pH و غلظت نمک، همینطور جمع‌آوری مواد معدنی ضروری و برداشت و متابولیزه مواد غذایی موجود، تعداد و طبیعت گونه‌هایی که در مکانی از بدن ساکن می‌شوند را تعیین می‌کنند. باکتری‌های بی‌هوازی یا بی‌هوازی بی‌اختیاری اغلب مکان‌های بدن را کلونیزه می‌نمایند زیرا اکسیژن در مکان‌هایی از قبیل دهان، روده و مجرای ادراری تناسلی وجود ندارد.

ترکیب میکروبیوتا تحت تأثیر بهداشت شخصی (مثلاً استفاده از صابون، مواد ضدبو، دهان‌شویه، تمیزکننده‌های



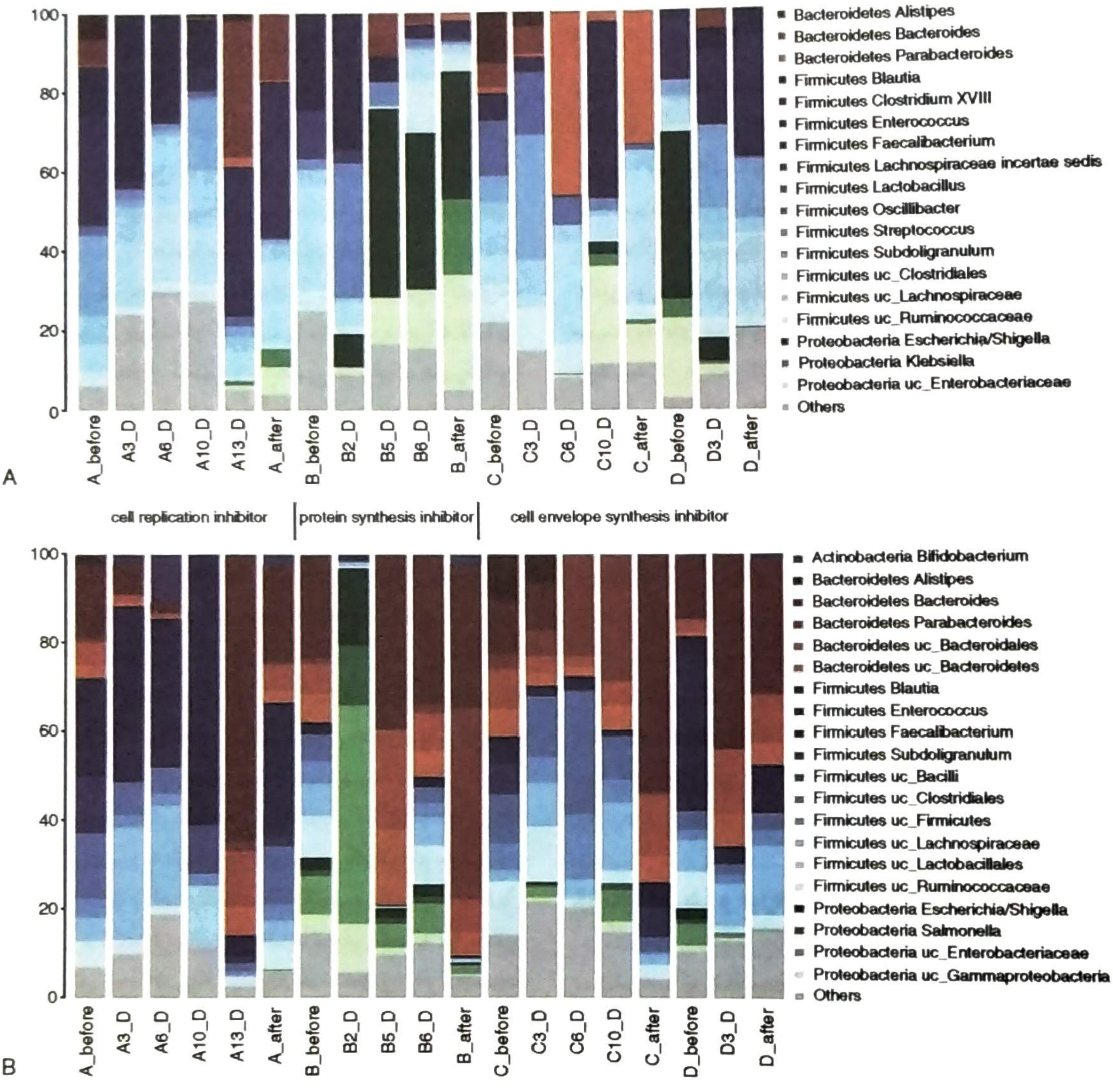
شکل ۱-۲. توزیع توپوگرافیکی باکتری‌ها روی مکان‌های پوست. همانند مکان‌های دیگر بدن، توزیع میکروبیوم پوست وابسته به محیط مکان نمونه‌برداری از قبیل چرب یا روغنی بودن (دایره‌های آبی)، مرطوب بودن (دایره‌های سبز) و سطوح خشک و صاف (دایره‌های قرمز) دارد.



شکل ۲-۲. میکروبیوتا روده‌ای حفاظت‌کننده در برابر عفونت‌های روده‌ای. (I) اشباع مکان‌های کلونیزه شونده و مصرف مواد غذایی دسترسی پاتوژن را به بافت‌های میزبان محدود می‌کند؛ (II) میکروبیوتا به وسیله تحریک تولید موسین، ایمونوگلوبولین A(Ig) و پپتیدهای ضد باکتریایی (Antimicrobial Peptides [AMPs]) ایمنی ذاتی را تحریک می‌نماید؛ و (III) میکروبیوتا بیان اینترلوکین (IL)-۲۲ را تحریک می‌نماید که سبب افزایش مقاومت اپی‌تلیال، تولید IL-1β می‌گردد و از این طریق بازخوانی سلول‌های التهابی را تقویت می‌کند.

پوست، موادی که از راه رکتوم وارد روده می‌شوند، شستشوی واژنی)، تغذیه، منبع آب، موارد پزشکی (به ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها) و تماس با توکسین‌های محیطی است. نوشیدن آب خوب در مقایسه با آب کلرزنی شده شهر یا تغذیه متشکل از میزان کم یا زیاد فیبر، قند یا چربی‌ها می‌تواند برای باکتری‌های روده‌ای مختلف بر پایه توانایی آنها در استفاده از مواد معدنی ضروری (مانند آهن) و مواد غذایی انتخابی باشد. تغییر محیط با غذاها یا موارد پزشکی می‌تواند میکروبیوتا را تغییر دهد (شکل ۳-۲). اگر میکروبیوم مرکزی و خصوصیات عملکردی حیاتی میکروبیوم حفظ شوند این تغییرات قابل قبول هستند اما اگر این عملکردها از دست بروند منجر به بیماری خواهد شد. از نظر تاریخی بزرگترین نگرانی در خصوص استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به وجود آمدن باکتری‌های مقاوم بود، با این وجود نگرانی بزرگتر باید تخریب میکروبیوم و از دست دادن عملکردهای ضروری باشد.

از تقریباً ۲۰۰ گونه منحصر بفرد باکتری‌ها که سیستم گوارشی را کلونیزه کرده‌اند اغلب آنها اعضاء اکتینوباکتری‌ها (مانند بیفیدوباکتریوم)، باکتروئیدها (مانند باکتروئیدس) و فیرمی‌کوتس (مانند یوباکتریوم، رومینوکوکوس [*Ruminococcus*]، فاکالی باکتر [*Faecalibacterium*]، بلوتیا [*Blautia*] هستند. جالب توجه آنکه اهمیت بسیاری از این باکتری‌ها قبل از اینکه توالی‌یابی ژن جهت شناسایی و تعیین تعداد میکروبیوتا سیستم گوارشی مورد استفاده قرار گیرد ارزیابی نشده بود. در درون کلون برخی باکتری‌ها حاصل مبارزه میان گونه‌ها به منظور تثبیت جایگاه خود در حضور باکتریوسین‌ها (مانند کلیسین‌های تولیدشونده توسط اشرشیاکلی)، سایر پروتئین‌های ضدباکتریایی و متابولیت‌هایی که مانع رشد سایر گونه‌ها می‌شوند، هستند. این ملکول‌ها همچنین از طریق حذف باکتری‌های مهاجم شامل سالمونلا، شیگلا، کلستریدیوم دیفیسیل، باسیلوس سرئوس و سایر پاتوژن‌ها برای میزبان مفید هستند. باکتری‌ها همچنین باید به پپتیدهای ضدمیکروبی و ایمونوگلوبولین A(Ig) تولیدی توسط میزبان و آزادشونده



شکل ۳-۲. اثر آنتی‌بیوتیک‌ها روی میکروبیوتا سیستم گوارشی. نمونه‌های مدفوع از چهار بیمار درمان‌شده آنتی‌بیوتیک‌ها جمع‌آوری شدند: بیمار A، موکسی فلوکساسین؛ بیمار B، پنی‌سیلین به علاوه کلیندامایسین؛ بیمار C، سفازولین و به دنبال آن به وسیله آمپی‌سیلین/سولباکتام؛ بیمار D، آموکسی‌سیلین. نمونه‌های مدفوع قبل از درمان، در طول درمان (مانند D-3 در واقع روز ۳ درمان است) و پس از درمان برای به دست آوردن میکروبیوم کلی استفاده شدند. تغییرات در طی درمان ثبت گردیدند و پس از درمان این بررسی‌ها قطع شد. A، میکروبیوتا کلی (ژن 16S rRNA).۱. B میکروبیوتا فعال از نظر متابولیکی (رونویسی‌های 16S rRNA).

به درون مجرای گوارشی مقاوم باشند.

متابولیسم مواد غذایی نقش اصلی را در رابطه همزیستی بین میزبان انسانی و میکروب بازی می‌کند. باکتری‌ها موجود در سیستم گوارشی انسان مسئول متابولیزه کردن کربوهیدرات‌های پیچیده (شامل سلولز) به منظور تأمین اسیدهای چرب زنجیر کوتاه از قبیل استات، پروپیونات، و بوتیرات هستند، این اسیدها می‌توانند به راحتی منتقل شده و توسط سلول‌های بدن مورد استفاده قرار گیرند. این اسیدها همچنین رشد باکتری‌های نامطلوب را محدود می‌کنند. سایر باکتری‌ها روی کربوهیدرات‌ها موسین‌هایی

که اپی‌تلیوم را می‌پوشـانند یـا روغن‌هایی که در عرق ما آزاد می‌شون تغذیه می‌کنند. باکتروئیدها (Bacteroidetes) و فیرمی‌کوتس‌هـا در شکسـتن کربوهیدرات‌های پیچیده شامل ترکیبات دیواره سـلولی گیاه (سلولز، پکتین، زایلان [Xylan]) همچنین کربوهیدرات‌های مشتق شده از میزبان شامل آنهایی که به موسـین‌ها یا کوندروتین سولفات‌های لایـه مخاطی محافظت‌کننـده روده متصل می‌شـوند از سـایرین کارآمدتر هستند. افزایش نسـبت این باکتری‌ها در میکروبیوم سیسـتم گوارشـی می‌تواند منجر به کارآیی بالاتر در نگهداری محصولات جانبی متابولیک شـود. این مهم می‌تواند برای جمعیت‌های دارای سوءتغذیه یا بیمارانی مبتلا به بیماری‌ها تضعیف‌کننده از قبیل سرطان مفید باشد یا می‌تواند در جمعیت‌های با شـرایط تغذیه‌ای خوب منجر به چاقی شود.

نقش میکروبیوم در بیماری

اگر میکروبیوم نرمال ترسـیم‌کننده سـلامتی اسـت، تغییرات در میکروبیوم می‌تواند نشـان‌دهنده بیماری باشد، و ما فقط در آغاز فهم این رابطه هسـتیم. در سـال ۱۸۸۴ روبرت کخ و فریدریچ لوفلـر (Friedrich Loeffler) رابطه بین ارگانیسـم و عفونت را مشـخص کردند. **فرضیات کخ** بـر پایه مفهوم یک ارگانیسـم: یک بیمـاری بود. تحقیق میکروبیوم به عنوان مفهومی جدید معرفی شد. به این معنی که بیماری ایجاد شـونده به وسیله جامعه‌ای از ارگانیسم‌ها ایجاد می‌شـود تا اینکه توسـط یک گونه منفرد باکتری‌ها ایجاد شـود و تأثیر ماورای بیماری‌های عفونی سـنتی که شـامل اختلالات ایمونولوژیک و متابولیک از قبیل بیماری التهابی روده، چاقی، دیابت تیپ ۲ و بیماری سلیاک هستند. هم‌اکنون ما در آغـاز عصر جدید شناسـایی بیماری‌های عفونی هستیم.

تخریـب میکروفلـور نرمـال (معمولاً تحـت عنوان **دیسبیوزیس [Dysbiosis]** نامیده می‌شود) می‌تواند از طریق حذف ارگانیسـم‌های موردنیاز یا اجازه رشد به باکتری‌های نامطلوب منجـر به بیماری گردد. برای مثال پس از تماس با آنتی‌بیوتیک‌ها و مهار فلور نرمال روده‌ای کلسـتریدیوم دیفیسیل می‌تواند تکثیر یافته و انتروتوکسین‌ها را بیان کند کـه منجر به التهاب کولون (**کولیت مرتبط با آنتی‌بیوتیک**) می‌شـود. بیماری دیگر کولـون یعنی کولیت اولسـراتیو (Ulcerative Colitis) مرتبط با افزایش میزان باکتری‌های تولیدکننده سـولفاتازهای تخریب‌کننده موسـین است که منجر به تخریب مخاط حفاظتی پوشاننده دیواره روده‌ای و تحریک پاسخ‌های التهابی ایمنی می‌شود. افرادی که دارای میکروبیوتا روده‌ای هستند که در شکستن کربوهیدرات‌های پیچیده کارآمدتر می‌باشـند و سبب مصرف شدن این مواد غذایی می‌گردند و بنابراین مسـتعد **چاقی** بوده و مسـتعد سـندروم‌های متابولیک از قبیل **دیابت تیپ ۲** می‌باشند. نه همه بیماران از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به **بیماری سیلیاک** بلکه انتروپاتولوژی وابسـته به ایمنـی که از طریق تماس با پروتئین‌های گلوتن ایجاد می‌شـوند علامت‌دار هستند. میکروبیوتا اغلب افراد از باکتری‌هایی که می‌توانند گلوتن‌ها را هضم کنند تشـکیل شده اسـت که ممکن است جهت محافظت کردن از این افراد مسـتعد از نظر ژنتیکی کافی باشـد. در فقدان این باکتری‌ها بیماری ممکن است اتفاق بیافتد. تغییرات در میکروبیوم پوسـت با پیشرفت به سمت عفونت‌های زخم مزمن و وخامت‌هـای دوره‌ای **درماتیت آتوپیـک (Atopic Dermatitis)** مرتبـط اسـت. تغییر در میکروبیوم واژینال از ارگانیسم‌های نسبتاً غالب به جمعیت مخلوط هتروجنوس با پیشرفت به سمت **واژینیت** همراه است.

تشخیص‌ها و درمان‌ها

درک تأثیر دیسـبیوزیس (تخریـب میکروفلور نرمال) روی پاتولوژی بیمـاری می‌تواند هم منجر به بوجود آمدن تست‌های تشخیصی پیشرفته و هم به کار بردن راهکارهایی برای مداخـلات درمانی می‌گردد. همانطـوری که وجود سالمونلا و شیگلا نشـان‌دهنده بیماری است، تغییرات در تنوع و ترکیب میکرو فلور مدفوعی نیز می‌تواند نشان‌دهنده حساسـیت به بیماری یا شـروع آن باشد. واضح‌ترین مثال بیماری ناشی از کلسـتریدیوم دیفیسیل است. این بیماری بالینی به دنبـال کاهش فلور نرمال در نتیجه اسـتفاده از آنتی‌بیوتیک ایجاد می‌شود. جالب توجه اینکه بیماران مبتلا به عفونت‌های مزمن عودکننده کلستریدیوم دیفیسیل به طور موفقیت‌آمیزی به وسیله جایگزینی مجدد جمعیت میکروبی (برخی به آن **Repoopulating** می‌گویند) روده‌ها با پیوندهای مدفوع از همسر یا فرد نسبتا نزدیک یا با نمونه‌های مدفوع

تولیدشده به طور مصنوعی متشکل از مخلوط کمپلکس ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی مدفوعی درمان می‌شوند.

تغییرات جزئی در میکروبیوم سیستم گوارشی ممکن است زمینه‌ساز به وجود آمدن بیماری‌هایی از قبیل **انتروکولیت نکروزدهنده (NEC)** باشد که یک بیماری التهابی روده بوده و زمینه‌ای برای بروز چاقی است. NEC یک بیماری روده‌ای تحلیل‌برنده بوده که نوزادانی که پیش از موعد متولد شده‌اند را درگیر می‌کند. به صورت آینده‌نگر نمونه‌های مدفوع جمع‌آوری شده از نوزادان با سن رشد زیر ۲۹ هفته که مبتلا به NEC بودند نشان داده که دیسبیوز واضحی قبل از بروز بیماری رخ می‌دهد. نوزادان مبتلا به بیماری NEC زودرس غالباً دارای فیرمی‌کوتس‌ها (عمدتاً استافیلوکوکوس) هستند در حالیکه نوزادان مبتلا به بیماری NEC دیررس عمدتاً دارای انتروباکتریاسیه می‌باشند.

اثرات تغییرات میکروبیوم همچنین برای بیماریزایی بیماری التهابی روده و سرطان کلورکتال شرح داده شده است. تکثیر باکتری‌هایی از قبیل آکرمانسیا موسینی‌فیلا (*Akkermansia muciniphila*) که تولیدکننده سولفاتازهای تخریب‌کننده موسین (Mucin-degrading Sulfatases) می‌باشد مسئول تخریب آستر دیواره روده‌ای است. علاوه بر این، افزایش در تعداد اعضاء خانواده بی‌هوازی پری‌ووتلاسه (Prevotellaceae) سبب فراتنظیمی التهاب وابسته به کموکاین می‌گردد. باکتروئیدس فراژیلیس انتروتوکسی ژنیک نیز می‌تواند پاسخ‌های التهابی وابسته به سلول T کمکی را تحریک نماید که همراه با کولیت بوده و پیش‌زمینه هایپرپلازی کلون و تومورهای کلورکتال است. در نهایت، یک عضو کوچک میکروبیوم سیستم گوارشی به نام متانوبروی *باکتر اسمیتی* (*Methanobrevibacter smithii*) هضم گلیکان‌های موجود در رژیم غذایی را به کمک *باکتروئیدس تتایو تائومیکرون* (Bacteroides thetaiotaomicron) و سایر باکتری‌های روده‌ای مرکزی افزایش می‌دهند که منجر به تجمع چربی می‌گردد.

تغییرات میکروبیوم منجر شونده به بیماری ممکن است به وسیله وجود یا عدم وجود میکروب خاص قابل شناسایی نباشد زیرا بیشتر از یک ارگانیسم ممکن است آن عملکرد موردنیاز را فراهم سازند. این احتمال وجود دارد که تشخیص‌های آینده وجود یا عدم وجود محصول ژن خاصی (پروتئومیکس [proteomics] یا عملکرد متابولیک (متابولومیکس [metabolomics]) را اندازه‌گیری خواهند نمود.

پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها مخلوطی از باکتری‌ها یا مخمرها می‌باشند که پس از مصرف در روده حتی به صورت موقتی کلونیزه شده و تکثیر می‌یابند. مصرف‌کنندگان پروبیوتیک‌ها اعتقاد دارند که آنها از طریق متعادل کردن مجدد میکروبیوم و عملکردهای آن از قبیل افزایش هضم غذا و تنظیم پاسخ ایمنی و ذاتی افراد، عمل می‌کنند. متداول‌ترین دلیلی که مردم از پروبیوتیک‌ها استفاده می‌کنند آن است که سبب تقویت و پایداری عملکرد منظم سیستم گوارشی و بهبودی تحمل به لاکتوز می‌شوند. پروبیوتیک‌ها معمولاً باکتری‌های گرم مثبت (مانند *بیفیدوباکتریوم*، *لاکتوباسیلوس*) و مخمرها (مانند ساکارومasیس) هستند. بسیاری از این میکروب‌ها در کپسول‌های قابل هضم و همینطور مکمل‌های غذایی (مانند دوغ، کفیر) وجود دارند. پروبیوتیک‌ها برای درمان اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل و بیماری التهابی روده، جهت ایجاد محافظت در برابر بیماری سالمونلا و هلیکوباکتر پیلوری، به عنوان درمان برای درماتیت آتوپیک کودک و بیماری‌های خودایمنی، و حتی برای کاهش پوسیدگی‌های دندانی استفاده شده‌اند، اگرچه ارزش پروبیوتیک‌ها برای بسیاری از این شرایط مورد تأیید قرار نگرفته است. اگرچه پروبیوتیک‌ها مکمل‌های غذایی سالمی هستند، اما همه پروبیوتیک‌ها مؤثر نبوده و نیز برای همه مردم تأثیربخش نیستند. گونه‌ها یعنی مخلوطی از گونه و دوز و میزان زنده بودن ارگانیسم‌های پروبیوتیک موجود در درون فرمولاسیون پروبیوتیک توانایی، کارآیی و پتانسیل درمانی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. آنچه واضح می‌باشد آن است که بسیار شبیه به استفاده از مخلوط‌های مصنوعی پیچیده از ارگانیسم‌ها که جهت درمان بیماری عودکننده کلستریدیوم دیفیسیل استفاده می‌شود، پروبیوتیک‌های باهوش طراحی شونده به صورت دقیق احتمالاً عامل کمکی مهمی برای درمان پزشکی در آینده خواهند بود.

چشم‌انداز

در آینده نزدیک با روش‌های سریع‌تر و ارزان‌تر توالی‌یابی DNA، آنالیز میکروبیوم فرد ممکن است

تست تشخیصی معمولی برای پیش‌بینی و درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها باشد. با این وجود تعدادی از سؤالات باقی‌مانده باید پاسخ داده شوند. این سؤالات شامل: آیا ما می‌توانیم به وسیله بررسی تغییرات در میکروبیوم بیماری را در فرد پیش‌بینی کنیم؛ کدام تغییرات مهم‌تر هستند - عملکرد تاکسونومیک یا ژنتیک؛ آیا ما می‌توانیم به وسیله بررسی تغییرات در میکروبیوم بیماری را در فرد پیش‌بینی کنیم؛ کدام تغییرات مهم‌تر هستند - عملکرد تاکسونومیک یا ژنتیک؛ آیا ما می‌توانیم به وسیله تثبیت مجدد میکروبیوم سالم از بیماری جلوگیری کرده یا بیماری را درمان کنیم؛ آیا می‌توان به وسیله تجویز میکروب‌های جایگزین‌شده خاص (مانند پیوند مدفوع) یا با مخلوط جمعی (پروبیوتیک) از بیماری پیشگیری و یا آن را درمان نمود؛ آیا می‌توان با استفاده از مکمل‌های متابولیک (پری‌بیوتیک‌ها [Prebiotics]) میکروبیوتا سالم را تقویت کرد؛ و اینکه آیا استفاده از میکروبیوم باهوش جهت درمان‌ها می‌تواند جایگزین استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها شود؟ سؤال‌های دیگر شامل: نقش ژنوم میزبان، فاکتورهای محیطی و عادات بهداشتی ما در شکل‌گیری میکروبیوم چیست، بدون توجه به پاسخ‌های این سؤال‌ها و دیگر سؤالات، این موضوع مشخص است که ما شاهد آغاز عصر جدید میکروبیولوژی هستیم که می‌تواند به صورت بنیادین دستیابی ما به پیش‌بینی، تشخیص و درمان بیماری را تغییر دهد.

سؤال‌ها

۱. ارتباط بین ژنوم انسان و ماده ژنتیکی میکروبیوم کدام است؟
۲. مفاهیم تنوع تاکسونومیک و تنوع ژنتیکی را توضیح دهید؟
۳. مفهوم میکروبیوم مرکزی را توضیح دهید؟
۴. سه مثال راجع به تغییرات میکروبیوم (دیسبیوزیس) بیاورید که مرتبط با بیماری‌های خاصی هستند؟

پاسخ‌ها

۱. ژنوم انسان متشکل از تمام ژن‌های موجود در کروموزوم‌های انسان است. این ژن‌ها تقریباً ۲۳۰۰۰ پروتئین مجزا را کد می‌کنند. مواد ژنتیکی میکروبیوم شامل همه ماده ژنتیکی موجود در باکتری‌هایی است که در درون و روی بدن ما زندگی می‌کنند. این جمعیت باکتریایی در مقایسه با ژنوم انسان حداقل ۱۰۰ برابر بیشتر ژن‌های مجزا را تشکیل می‌دهند.

۲. تنوع ژنتیکی اشاره به جمعیت متنوع گونه‌های باکتریایی تشکیل‌دهنده میکروبیوم دارد. تنوع ژنتیکی این جمعیت اشاره به تعداد ژن‌های کدکننده پروتئین مجزا در میکروبیوم دارد. در حالیکه تنوع تاکسونومیک می‌تواند زیاد باشد (به معنی تعداد زیادی از گونه‌های باکتریایی مختلف در جامعه می‌باشد و از فردی به فرد دیگر بسیار متغیر است)، و تنوع ژنتیکی معمولاً در افراد سالم پایین است. این تنوع عملکردی ضروری است زیرا گونه‌های باکتریایی تعداد زیادی از عملکردهای حیاتی برای پایداری سلامتی انجام می‌دهند.

۳. میکروبیوم مرکزی گونه‌های باکتری‌ها یک فرد می‌باشد که در اغلب افراد در مکان خاصی از بدن وجود دارند. میکروبیوم مرکزی به طور تیپیک از تعداد کمی از گونه‌ها تشکیل شده است اما بخش زیادی از جمعیت میکروبی را شامل می‌شوند. تعداد زیادی از گونه‌های باکتریایی دیگر در افراد کمتر شایع هستند و جمعیت کوچکی از جامعه میکروبی را تشکیل می‌دهند.

۴. بیماری‌های مرتبط با دیسبیوزیس میکروبیوم شامل انتروکولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، بیماری التهابی روده، عفونت‌های زخم، درماتیت آتوپیک، واژنیت و چاقی هستند.

فصل ۳

استریلیزاسیون، ضد عفونی و گندزدایی

یک جنبه مهم کنترل عفونت‌ها دانستن اصول استریلیزاسیون، ضد عفونی و گندزدایی می‌باشد (کادر ۱-۳).

استریلیزاسیون

استریلیزاسیون از بین بردن تمام میکروب‌ها شامل فرم‌های مقاوم‌تر از قبیل اسپورهای باکتریایی، مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌های بدون انولوپ (بدون لیپید) و قارچ‌ها می‌باشد. این عمل می‌تواند توسط روش‌های فیزیکی، بخارگازها یا استریل‌کننده‌های شیمیایی صورت گیرد (جدول ۱-۳).

بخار اشباع‌شده تحت فشار یک روش استریلیزاسیون مورد استفاده به طور وسیع، ارزان، غیررسمی و مطمئن است. سه پارامتر حیاتی هستند: زمان مجاورت بخار، دما و میزان رطوبت. متداول‌ترین سیکل مورد استفاده جهت استریلیزاسیون استفاده از بخار اشباع گرم‌شده در دمای ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه است. حفظ دمای مناسب حیاتی است زیرا یک کاهش جزئی ۱/۷ درجه سانتی‌گراد زمان موردنیاز جهت تماس را به میزان ۴۸ درصد افزایش می‌دهد. اگر هیچ‌گونه رطوبتی وجود نداشته باشد در آن زمان دما باید به ۱۶۰ درجه سانتی‌گراد برسد. استریلیزاسیون با استفاده از گرمای خشک نیاز به تماس برای مدت زمان طولانی بوده و بسیاری از وسایل دچار آسیب‌هایی می‌شوند، بنابراین در حال حاضر پیشنهاد نمی‌شود.

گاز اکسید اتیلن (Ethylene Oxide) برای استریل کردن موارد حساس به دما و فشار استفاده می‌شود. تیمار معمولاً برای مدت ۴ ساعت انجام می‌شود و موارد استریل‌شده قبل از آنکه مورد استفاده قرار گیرند باید برای یک ۱۲ ساعت دیگر در مجاورت هوا قرار داده شوند تا گاز

کادر ۱-۳. تعاریف

گندزدا (Antisepsis): استفاده از عوامل شیمیایی روی پوست یا سایر بافت‌های زنده جهت مهار یا حذف میکروب‌ها. فعالیت اسپورکشی (Sporicidal) ندارند.

ضدعفونی کردن (Disinfection): استفاده از روش‌های فیزیکی یا مواد شیمیایی جهت تخریب اغلب اشکال میکروبی. اسپورهای باکتریایی و سایر ارگانیسم‌های نسبتاً مقاوم (مانند مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها) ممکن است زنده بمانند. مواد ضدعفونی‌کننده به سه دسته تقسیم می‌شوند: مواد با سطح بالا، متوسط و پایین.

میکروب‌کش (Germicide): ماده شیمیایی که توانایی کشتن میکروب‌ها را دارد ولی اسپورها ممکن است زنده بمانند.

مواد ضدعفونی‌کننده سطح بالا: میکروب‌کشی (Germicide) که تمام پاتوژن‌های میکروبی به استثناء تعداد زیادی از اسپورهای باکتریایی را می‌کشد.

مواد ضدعفونی‌کننده سطح متوسط: میکروب‌کشی است که تمام پاتوژن‌های میکروبی به استثناء اندواسپورهای باکتریایی را می‌کشد.

مواد ضدعفونی‌کننده سطح پایین: میکروب‌کشی است که اکثر باکتری‌های رویشی و ویروس‌های انولوپ دار و ویروس‌های با اندازه متوسط را از بین می‌برد.

استریلیزاسیون: استفاده از روش‌های فیزیکی یا عوامل شیمیایی به منظور از بین بردن تمام اشکال میکروبی از جمله اسپورهای باکتریایی.

جدول ۱-۳. روش‌های استریلیزاسیون

روش	غلظت یا سطح
استریل‌کننده‌های فیزیکی (Physical Sterilants)	
بخار تحت فشار	۱۲۱ تا ۱۳۲ درجه سانتی‌گراد برای فاصله‌های زمانی مختلف
فیلتراسیون	۰/۲۲ تا ۰/۴۵ میکرومتر اندازه سوراخ، فیلترهای هپا (HEPA Filters).
اشعه ماوراء بنفش	تماس متغیر در طول موج ۲۵۴ نانومتر.
اشعه یونیزاسیون	تماس متغیر با اشعه میکروویو و گاما.
استریل‌کننده‌های گازی (Gas Vapor Sterilants)	
اکسید اتیلن	۴۵۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم در هر لیتر در ۲۹ تا ۶۵ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۲ تا ۵ ساعت.
بخار پراکسید هیدروژن	۳۰ درصد در ۵۵ تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد.
گاز پلاسما (Plasma Gas)	گاز پراکسید هیدروژن (Hydrogen Peroxide) بسیار یونیزه شده.
استریل‌کننده‌های شیمیایی (Chemical Sterilants)	
پراستیک اسید	۰/۲ درصد
گلوتارآلدهید	۲ درصد

HEPA, High-efficiency Particulate Air

سمی حذف شود. اگرچه اکسیداتیلن بسیار مؤثر است، ولی به دلیل قابلیت اشتعال، انفجار و سرطان‌زایی در حیوانات آزمایشگاهی، کاربرد آن بسیار محدود شده است. به این دلایل اگر جایگزین‌های قابل قبول دیگر در دسترس هستند باید از استریلیزاسیون با استفاده از اکسید اتیلن خودداری شود.

بخارهای پراکسید هیدروژن (Hydrogen Peroxide) به خاطر خاصیت اکسیدکنندگی گاز، یک روش استریلیزاسیون مؤثر است. از پراکسید هیدروژن برای استریل نمودن وسایل استفاده می‌شود. در یک روش دیگر که استریلیزاسیون به کمک گاز پلاسما (Plasma Gas Sterilization) نامیده می‌شود پراکسید هیدروژن بخار می‌شود و سپس رادیکال‌های آزاد پر انرژی توسط فرکانس‌های میکروویو (Microwave Frequency) یا فرکانس‌های رادیویی (Radio Frequency) تولید می‌شوند. از آنجایی که این یک روش استریل نمودن کارآمد بوده که محصولات جانبی سمی تولید نمی‌شود، روش استریلیزاسیون گاز پلاسما جایگزین گاز اکسیداتیلن در بسیاری از موارد کاربردی شده است. با این وجود این روش را نمی‌توان برای موادی که پراکسید هیدروژن را جذب می‌کنند یا با آن واکنش می‌دهند به کار برد.

دو ماده استریل‌کننده شیمیایی (Chemical Sterilants) که همچنان استفاده می‌گردند پراستیک اسید (Peracetic Acid) و گلوتارآلدهید (Glutaraldehyde) می‌باشند. پراستیک اسید یک عامل اکسیدکننده است که فعالیت زیادی دارد و محصولات نهایی آن (یعنی استیک اسید و اکسیژن) غیر سمی هستند. در مقابل، ایمنی با گلوتارآلدهید نگران‌کننده است و هنگام کار با این ماده شیمیایی باید دقت کرد.

ضدعفونی (Disinfection)

میکروب‌ها همچنین توسط روش‌های ضدعفونی از بین می‌روند، اگرچه بیشتر ارگانیسم‌های مقاوم می‌توانند زنده بمانند. متأسفانه اصطلاح *استریلیزاسیون* و *ضدعفونی* تصادفاً بجای هم استفاده می‌شوند که می‌تواند منجر به بعضی از اشتباهات شود. این موضوع بدان دلیل رخ می‌دهد که فرایندهای ضدعفونی، تحت عنوان سطح بالا (High Level)، سطح متوسط (Intermediate Level) و سطح پایین (Low Level) دسته بندی می‌شوند. ضدعفونی سطح بالا معمولاً می‌تواند به اندازه استریلیزاسیون مؤثر باشد درحالیکه اسپور در ضدعفونی سطح متوسط باقی می‌ماند و تعداد زیادی از میکروب‌ها وقتی در معرض ضدعفونی سطح پایین قرار می‌گیرند، می‌توانند زنده باقی بمانند.

حتی طبقه‌بندی ضدعفونی‌کننده‌ها (جدول ۲-۳) براساس سطح فعالیت آن‌ها اشتباه است. کارآیی این روش‌ها تحت‌تاثیر ماهیت موردی که ضدعفونی می‌شود، تعداد و مقاومت ارگانیسم‌های آلوده‌کننده، مقدار حضور مواد آلی (که می‌تواند مواد ضدعفونی را غیر فعال کند)، نوع و غلظت ماده ضدعفونی کننده، مدت و دمای مواجهه قرار می‌گیرد.

ضدعفونی کننده‌های سطح بالا (High-level Disinfectants)

برای موادی که در روش‌های تهاجمی استفاده می‌شوند و نمی‌توانند فرایند استریلیزاسیون را تحمل کنند (مثل

جدول ۲-۳. روش‌های ضدعفونی کردن

روش	غلظت (سطح یا فعالیت)
حرارت	
حرارت مرطوب	۷۵ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ دقیقه (بالا)
مایع	
گلوتارآلدهید	۲ تا ۳/۲ درصد (بالا)
پراکسید هیدروژن	۳ تا ۲۵ درصد (بالا)
ترکیبات کلر	ppm ۱۰۰۰-۱۰۰ کلر آزاد (بالا)
الکل (اتیل، ایزوپروپیل)	۷۰ تا ۹۵ درصد (متوسط)
ترکیبات فنولی	۰/۴ تا ۵ درصد (متوسط/پایین)
ترکیبات یدوفور	ppm ۵۰-۳۰ ید آزاد در هر لیتر (متوسط)
ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی	۰/۴ تا ۱/۶ درصد (پایین)

انواع خاصی از اندوسکوپ‌ها، تجهیزات جراحی از جنس پلاستیک یا سایر مواردی که نمی‌توانند اتوکلاو را تحمل کنند) کاربرد دارند. در ضدعفونی کردن این وسایل و سایر مواد اگر قبل از ضدعفونی نمودن، سطح این وسایل جهت از بین بردن مواد آلی تمیز شود، مؤثرتر است. مثال‌هایی برای ضدعفونی‌کننده‌های سطح بالا عبارتند از: استفاده از حرارت مرطوب و استفاده از محلول‌ها از قبیل گلوتارآلدهید، پراکسید هیدروژن، پراستیک اسید و ترکیبات کلرین.

ضدعفونی‌کننده‌های سطح متوسط (Intermediate-level Disinfectants) (یعنی الکل‌ها (Alcohols)، ترکیبات یدوفور (Compounds Iodophor) و ترکیبات فنولیک (Phenolic Compounds)) برای پاک کردن سطوح و سایر وسایلی که احتمال آلودگی آن‌ها با اسپورهای باکتریایی یا ارگانیسم‌هایی با مقاومت بالا وجود ندارد، استفاده می‌شوند. این روش برای وسایل نیمه بحرانی (Semicritical) و تجهیزاتی مانند اندوسکوپ‌های فایبراپتیک قابل انعطاف (Flexible Fiberoptic Endoscopes)، لارینگواسکوپ‌ها (Laryngoscopes)، اسپیکولوم واژن (Specula Vaginal)، لوله‌های مسیر تنفسی متعاقب بیهوشی و موارد دیگر به کار می‌رود.

مواد ضدعفونی‌کننده سطح پایین (Low-Level Disinfectants) (مانند ترکیبات چهار ظرفیتی آمونیوم [Quaternary Ammonium]) برای وسایل و تجهیزات غیر بحرانی (Noncritical) مانند بازوبند دستگاه فشار خون، الکترودهای الکتروکاردیوگرام (Electrocardiogram Electrods) و گوشی‌های پزشکی (Stethoscopes) استفاده می‌شود. اگرچه این وسایل با بیمار در تماس هستند، اما در سطوح مخاطی و یا درون بافت‌های استریل وارد نمی‌شوند.

سطح ضدعفونی‌کننده‌های مورد استفاده برای سطوح محیطی بسته به خطر نسبی که این سطوح به عنوان مخزنی برای ارگانیسم‌های پاتوژن دارند، مشخص می‌شود. برای مثال از مواد ضدعفونی‌کننده با سطح بالا باید به جای پاک کردن سطوح کثیف مثل کف‌ها، سینک‌ها و کابینت‌ها، برای پاک کردن سطوح وسایل آلوده شده به خون استفاده شود. یک استثناء در این قانون زمانی است که سطح خاصی در یک عفونت بیمارستانی (Nosocomial Infection) نقش داشته باشد مانند آلودگی کف حمام با کلستریدیوم دیفیسیل (باکتری اسپوردار بی‌هوازی) یا یک سینک آلوده به پسودوموناس آئروژینوزا. در این موارد باید یک ضد عفونی‌کننده با فعالیت موثر علیه پاتوژن مورد نظر را انتخاب کرد.

گندزدایی (Antisepsis)

عوامل آنتی سپتیک (جدول ۳-۳) برای کاهش تعداد میکروب‌ها روی سطوح پوست استفاده می‌شوند. این ترکیبات به خاطر ایمنی و کارآیی‌شان انتخاب می‌شوند. خلاصه‌ای از خصوصیات این مواد از بین برنده میکروب در جدول ۴-۳ آورده شده است. **الکل‌ها** فعالیت بسیار خوبی علیه تمامی ارگانیسم‌ها به جز اسپورها دارند. الکل‌ها غیر سمی هستند، اگرچه، به خاطر از بین بردن چربی‌ها باعث خشک شدن سطح پوست می‌شوند. الکل‌ها همچنین فعالیت پایداری ندارند و توسط مواد آلی، غیرفعال می‌شوند. بنابراین قبل از به کار بردن الکل سطح پوست باید تمیز شود. **یدوفورها (Iodophors)** نیز مواد آنتی سپتیک بسیار خوبی برای پوست هستند و طیف فعالیت آن مانند الکل است. یدوفورها نسبت به الکل برای پوست سمی‌تر می‌باشند و فعالیت پایدار کمی دارند و توسط مواد آلی غیر فعال می‌شوند. یدوفورها و ترکیبات یددار معمولا همراه با الکل‌ها

جدول ۳-۳. مواد ضدعفونی‌کننده

ماده آنتی سپتیک	غلظت
الکل (اتیل، ایزوپروپیل)	۷۰ تا ۹۰ درصد
یدوفورها	۱ تا ۲ میلی گرم ید آزاد در هر لیتر، ۱ تا ۲ درصد ید موجود
کلرهگزیدین	۰/۵ تا ۴ درصد
پاراکلرومتاکسی لنول	۰/۵ تا ۳/۷۵ درصد
تریکلوزان	۰/۳ تا ۲ درصد

برای ضدعفونی کردن پوست به کار می‌روند. کلرهگزیدین (Chlorhexidine) فعالیت ضد میکروبی وسیعی دارد هرچند نسبت به الکل‌ها بسیار آهسته‌تر ارگانیسم‌ها را می‌کشد. کلرهگزیدین فعالیت پایداری دارد و مواد آلی و سطوح با pH بالا، اثر آن را کاهش می‌دهند. فعالیت پاراکلرومتاکسی لنول (Parachlorometaxylenol [PCMX]) عمدتاً محدود به باکتری‌های گرم مثبت می‌باشد. از آنجایی که این ماده سمی نمی‌باشد و فعالیت پایداری دارد از آن در محصولات شستشو دهنده دست استفاده می‌شود. تریکلوزان (Triclosan) علیه باکتری‌ها موثر است، اما علیه بسیاری از ارگانیسم‌های دیگر مؤثر نمی‌باشد. تریکلوزان به عنوان یک آنتی سپتیک معمول در صابون‌های از بین برنده بو و برخی محصولات خمیر دندان می‌باشند.

مکانیسم‌های عمل

در بخش‌های بعدی به طور مختصر در مورد مکانیسم‌های عمل شایع‌ترین استریل‌کننده‌ها، ضدعفونی‌کننده‌ها و آنتی سپتیک‌ها بحث می‌شود.

حرارت مرطوب (Moist Heat)

تلاش برای استریل کردن مواد با استفاده از آب جوش کارآمد نیست زیرا تنها یک دمای نسبتاً پایینی (۱۰۰درجه سانتی‌گراد) فراهم می‌شود. در حقیقت ایجاد اسپور توسط یک باکتری با جوشاندن یک محلول حاوی ارگانیسم‌ها و سپس کشت دادن مجدد آن محلول مشخص می‌شود. جوشاندن ارگانیسم‌های رویشی (Vegetative Organisms)، آن‌ها را از بین می‌برد ولی اسپورها زنده باقی می‌مانند. در مقابل، بخار تحت فشار در اتوکلاو، یک روش بسیار مؤثر استریلیزاسیون است، دمای بالاتر باعث دناتوره شدن (Denaturation) پروتئین‌های میکروبی می‌گردد. میزان مرگ ارگانیسم‌ها در طی فرایند اتوکلاو سریع است، اما تحت تأثیر دما و مدت زمان اتوکلاو، سایز اتوکلاو، میزان جریان بخار، اندازه و تراکم مواد و وسایل و جایگاه آن‌ها در اتوکلاو می‌باشد. باید مراقب بود

جدول ۴-۳. خصوصیات میکروب‌کشی مواد ضدعفونی‌کننده و آنتی سپتیک‌ها.

مواد	باکتری‌ها	مایکوباکتریوم‌ها	اسپورهای باکتریایی	قارچ‌ها	ویروس‌ها
ضد عفونی‌کننده‌ها (Disinfectants)					
الکل	+	+	−	+	−/+
پراکسید هیدروژن	+	+	−/+	+	+
فنل‌ها	+	+	−	+	−/+
کلر (Chlorine)	+	+	−/+	+	+
یدوفورها	+	−/+	−	+	+
گلوتار آلدهید	+	+	+	+	+
ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی	−/+	−	−	−/+	−/+
مواد آنتی سپتیک (Antiseptic Agents)					
الکل	+	+	−	+	+
یدوفورها	+	+	−	+	+
کلرهگزیدین(Chlorhexidine)	+	+	−	+	+
پاراکلرومتاکسی لنول	−/+	−/+	−	+	−/+
تریکلوزان	+	−/+	−	−/+	+

که حباب‌های هوا ایجاد نشود، زیرا از نفوذ بخار به درون وسایل جلوگیری می‌کنند. معمولاً اغلب اتوکلاوها در دمای ۱۲۱ تا ۱۳۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه یا بیشتر، عمل می‌کنند. اسپورهای باسیلوس استئاروترموفیلوس (*Bacillus stearothermophilus*) به صورت تجاری و آماده را می‌توان برای بررسی عملکرد استریلیزاسیون اتوکلاو به کار برد. یک آمپول از اسپور در مرکز وسایلی که قرار است اتوکلاو شوند قرار می‌گیرد در انتهای کار اتوکلاو، آن را بیرون می‌آورند و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه می‌نمایند. اگر فرآیند استریلیزاسیون موفقیت آمیز باشد اسپورها از بین می‌روند و ارگانیسم‌ها نمی‌توانند رشد کنند.

اکسیداتیلن (Ethylene Oxide)

اکسید اتیلن یک گاز بی‌رنگ (محلول در آب و حلال‌های آلی رایج) می‌باشد که برای استریلیزاسیون مواد حساس به حرارت (Heat-sensitive) کاربرد دارد. فرایند استریلیزاسیون تقریباً آهسته بوده و تحت تأثیر غلظت گاز، رطوبت نسبی و حجم رطوبت مواد استریل شونده، زمان مواجهه و دما می‌باشد. با دو برابر شدن غلظت اکسید اتیلن زمان مواجهه ۵۰ درصد کاهش می‌یابد و همچنین فعالیت اکسید اتیلن به ازای هر ۱۰ درجه سانتی‌گراد افزایش دما، تقریبا دو برابر می‌شود. استریلیزاسیون با اکسید اتیلن در رطوبت نسبی حدود ۳۰ درصد، بهینه است و با بیشتر شدن یا کمتر شدن این میزان فعالیت اکسیداتیلن کاهش می‌یابد. این مسئله زمانی مشکل‌ساز است که ارگانیسم‌های آلوده‌کننده روی یک سطح، خشک شده باشند و یا لئوفیلیزه شده باشند. اکسید اتیلن فعالیت اسپورسیدی خود را از طریق آلکیلاسیون (Alkylation) گروه‌های هیدروکسیل (Hydroxyl)، کربوکسیل (Carboxyl)، آمینو (Amino) و سولفیدریل (Sulfhydryl) انتهایی، اعمال می‌نماید. این فرآیند گروه‌های فعال مورد نیاز جهت بسیاری از فرایندهای متابولیک ضروری را مهار می‌کند. مثال‌هایی از دیگر گازهای آلکیله‌کننده (Alkylating Gases) مورد استفاده جهت استریلیزاسیون، فرمالدهید (Formaldehyde) و بتا-پروپیولاکتون (β–propiolactone) می‌باشند. از آنجایی که اکسیداتیلن می‌تواند به بافت‌های زنده آسیب برساند باید قبل از اینکه وسیله مورد استفاده قرار بگیرد این گاز از روی آن‌ها زدوده شود. مدت زمان این هوادهی معمولا ۱۶ ساعت یا بیشتر است. جهت بررسی عملکرد استریلیزاسیون با اکسیداتیلن از تست اسپور باسیلوس سوبتیلیس (*Bacillus subtilis* spore test) استفاده می‌شود.

آلدهیدها (Aldehydes)

همانند اکسیداتیلن، آلدهیدها نیز از طریق آلکیله کردن کار خود را انجام می‌دهند. فرمالدهید و گلوتارآلدهید مشهورترین آلدهیدها هستند که می‌توان از هر دو به عنوان استریل‌کننده‌ها (Sterilants) یا ضدعفونی‌کننده‌های سطح بالا (High-Level Disinfectants) استفاده کرد. گاز فرمالدهید می‌تواند در آب حل شود و یک محلولی به نام فرمالین (Formalin) را تولید می‌کند. غلظت‌های پایین فرمالین باکتریواستاتیک است (یعنی رشد ارگانیسم ها را مهار می‌کند ولی آن‌ها را نمی‌کشد) در حالیکه در غلظت‌های بالاتر (مثلاً ۲۰ درصد) می‌تواند همه ارگانیسم‌ها را بکشد. ترکیب فرمالدهید با الکل (مثلاً ۲۰ درصد فرمالدهید در ۷۰ درصد الکل) می‌تواند فعالیت میکروب کشی آن را افزایش دهد. تماس پوست یا غشاء موکوسی با فرمالدهید می‌تواند سمی باشد. گلوتارآلدهید برای بافت‌های زنده سمیت کمی دارد ولی موجب سوزش پوست یا غشاءهای مخاطی می‌شود. گلوتارآلدهید در سطوح pH قلیایی فعالیت بیشتری داشته (توسط هیدروکسید سدیم فعال می‌شود)، اما در این حالت پایداری کمتری دارد. گلوتارآلدهید همچنین توسط مواد آلی غیر فعال می‌شود بنابراین مواد باید قبل از مواجهه با گلوتارآلدهید، ابتدا تمیز شوند.

مواد اکسیدکننده (Oxidizing Agents)

مثال‌هایی از مواد اکسیدکننده شامل اوزون (Ozone)، پراستیک اسید (Peracetic Acid) و پراکسید هیدروژن (Hydrogene Peroxide) است. پراکسید هیدروژن رایجترین آن‌هاست. پراکسید هیدروژن در غلظت ۳ تا ۶ درصد به طور مؤثر اکثر باکتری‌ها را می‌کشد و در غلظت‌های بالاتر (۱۰ تا ۲۵ درصد) همه ارگانیسم‌ها از جمله اسپورها را از بین می‌برد. پراکسید هیدروژن در فرم اکسیدانی فعال نیست، بلکه عامل مؤثر، رادیکال آزاد هیدروکسیل

(Free Hydroxyl Radical) اســت که از تجزیه پراکســید هیدروژن بوجود می‌آید. پراکسید هیدروژن برای ضدعفونی کردن ایمپلنت‌های پلاستیکی (Plastic Implants)، لنزهای تماسی (Contact Lenses) و پروتزهای جراحی (Surgical Prostheses) استفاده می‌شود.

هالوژن‌ها (Halogens)

هالوژن‌ها از قبیل ترکیبات حاوی کلر (Chlorine) و ید (Iodine) بطور وســیعی به عنوان ضد عفونی‌کننده استفاده می‌شوند. **ترکیبات یددار (Iodine Compounds)** مؤثرترین هالوژن‌های در دسترس جهت ضدعفونی کردن می‌باشند. ترکیبات یددار عوامل بسیار فعالی هستند که موجب رسوب پروتئین‌ها و اکسیداســیون آنزیم‌های ضروری (Essential Enzymes) می‌شــوند. ایــن ترکیبــات عمــلاً علیه تمام ارگانیسم‌ها حتی اســپورهای باکتریایی و مایکوباکتریوم‌ها فعالیــت میکروب کشــی دارند. pH و غلظــت محلول ید هیچ‌یک روی فعالیت باکتریســیدی آن اثری ندارد، اگرچه کارآیــی محلول حاوی ید در غلظت‌های اســیدی به دلیل تولید بیشتر یدهای آزاد، افزایش می‌یابد. سرعت فعالیت ید نســبت به سایر هالوژن‌ها و ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی بیشتر اســت. با این وجود، فعالیت ید در حضور برخی مواد آلی و غیر آلی مانند ســرم، مدفوع، مایع آسیت، خلط، ادرار، تیوســولفات ســدیم و آمونیاک کاهش می‌یابد. عنصر ید می‌تواند در محلول آبی یدید پتاســیم یا الکل حل شــود یا می‌تواند با یک حامل کمپلکس تشــکیل دهد. ترکیب اخیر به عنوان یدوفــور (Iodophor) نامیده می‌شــود (*iodo* به معنی ید، *phor* به معنی حامل). استفاده از پاویدان آیوداین (Povidone Iodine) (ترکیــب ید با پلی وینیل پیرو لیدون) رایج‌تر می‌باشد و نسبتاً پایدار است و برای بافت‌ها و سطوح فلزی غیر سمی اســت ولی در مقایسه با سایر محلول‌های ید گران قیمت‌تر است.

ترکیبــات کلــردار (Chlorine Compounds) نیــز به عنوان مواد ضدعفونی‌کننده به طور وســیعی اســتفاده می‌شــوند. محلول‌های آبی کلر سریعاً باکتریسیدال هستند اما با این حال مکانیســم عمل آن‌ها مشخص نشده است. کلر در آب ممکن اســت به ســه فرم وجود داشــته باشد: عنصــر کلر (Cl_2) که یک ماده اکســیدکننده بســیار قوی اســت، اسید هیپوکلرو (HOCl) و یون هیپوکلریت (OCl_2). کلــر همچنین با آمونیاک یا ســایر ترکیبــات نیتروژن‌دار ترکیب شــده و کلرآمین‌ها و یا ترکیبات N-کلرو تشــکیل می‌دهد. کلر اثر خود را با اکسیداســیون غیر قابل برگشت گروه‌هــای ســولفیدریل (Sulfhydryl (SH) Groups) آنزیم‌های ضرروی باکتــری اعمال می‌نماید. اعتقاد بر این اســت که هیپوکلریت‌ها با ترکیبات سیتوپلاسمی واکنش داده و ترکیبات ســمی N-کلرو را ایجــاد می‌نمایند که در متابولیســم سلول اختلال ایجاد می‌کنند. کارآیی کلر با pH رابطه معکوس داشــته و در pH اســیدی فعالیت بیشتری دارد. این مســئله با این موضوع که اسید هیپوکلرو نسبت بــه یون هیپوکلریت فعالیت بیشــتری دارد هم‌خوانی دارد. فعالیت ترکیبات کلردار با افزایش غلظت (با دو برابر شــدن غلظت، زمــان لازم برای نابودی ارگانیســم‌ها ۳۰ درصد کاهــش می‌یابد) و دما (۱۰ درجه ســانتی‌گراد افزایش دما باعث کاهش ۵۰ تا ۶۵ درصدی در زمان نابودی ارگانیسم‌ها می‌شــود) افزایش می‌یابد. مواد آلی و دترجنت‌های قلیایی اثــر ترکیبات حاوی کلر را کاهــش می‌دهند. این ترکیبات خاصیت میکروب کشی بالایی دارند، اگرچه ارگانیسم‌های مولد اسپور نســبت به کلرین ۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر مقاوم‌تر از باکتری‌های رویشی می‌باشند.

ترکیبات فنلی (Phenolic Compounds)

ترکیبات فنلی (میکروب کش‌هــا [Germicides]) به ندرت به عنــوان ضدعفونی‌کننده بــه کار می‌روند. با این وجود، این ترکیبات از نظر تاریخی جالب می‌باشــند، زیرا از آن به عنوان یک اســتاندارد جهت مقایسه فعالیت میکروب کشی سایر ترکیبات ضدعفونی‌کننده استفاده می‌شد. نسبت فعالیت میکروب کشــی ترکیبات مــورد آزمایش به غلظت مشــخصی از فنل نشــان دهنده ضریب فنلــی (Phenol Coeffcient) است. ضریب فنلی ۱ نشان‌دهنده فعالیت برابر با فنل، و بزرگتر از ۱ نشان دهنده فعالیت کمتر نسبت به فنل و کوچکتر از ۱ نشــان دهنده فعالیت بیشتر از فنل می‌باشد. این تســت‌ها دارای محدودیت‌هایی می‌باشند زیرا فنل در دمای اتاق خاصیت اسپوروســیدی نــدارد (ولی در دماهای نزدیک به ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد خاصیت اسپورسیدی دارد) و علیــه ویروس‌های بدون محتوای لیپیدی فعالیت ضعیفی

دارد، این موضوع قابل فهم است، زیرا فنل باعث تخریب غشاءهای حاوی لیپید (Lipid-containing Membranes) و در نتیجه آن تراوش محتویات سلولی به بیرون می‌شود. ترکیبات فنولیک علیه مایکوباکتریوم‌های به طور طبیعی مقاوم نیز فعال هستند زیرا در دیواره سلولی این باکتری‌ها غلظت بالایی از چربی‌ها وجود دارد. قرار گرفتن فنل‌ها در معرض ترکیبات قلیایی باعث کاهش چشمگیر فعالیت آن‌ها می‌شود در صورتیکه هالوژن‌دار کردن فنل‌ها باعث افزایش فعالیت آنها می‌گردد. ورود گروه‌های آروماتیک یا آلیفاتیک به درون هسته فنل‌های هالوژنه باعث افزایش فعالیت آن‌ها می‌شود. بیس فنل‌ها (Bisphenols) دو ترکیب فنلی هستند که به هم متصل شده‌اند. فعالیت این ترکیبات نیز توسط هالوژن‌دار شدن افزایش می‌یابد. یک نمونه از ترکیبات بیس فنل‌هالوژن دار، **هگزاکلروفن (Hexachlorophene)** می‌باشد که یک آنتی سپتیک با فعالیت ضد باکتری‌های گرم مثبت است.

ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی (Quaternary Ammonium Compunds)

ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی از چهار گروه آلی که به صورت کووالانسی به نیتروژن متصل می‌باشند، تشکیل شده‌اند. فعالیت میکروب کشی این ترکیبات کاتیونی توسط خاصیت گروه‌های آلی مشخص می‌شود که بیشترین فعالیت توسط گروه‌های طویل ۸ تا ۱۸ کربنی مشاهده شده است. **بنزآلکونیوم کلراید (Benzalkonium)** و **ستیل پیریدینیوم کلراید (Cetylpyridinium)** نمونه‌هایی از ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی می‌باشند. این ترکیبات از طریق دناتوره کردن غشاء سلولی و آزاد کردن ترکیبات درون سلولی اثر خود را اعمال می‌کنند. این ترکیبات در غلظت پایین خاصیت باکتریواستاتیکی و در غلظت بالا فعالیت باکتریوسیدالی دارند، با این وجود ارگانیسم‌هایی مانند پسودوموناس، مایکوباکتریوم و قارچ‌های تریکوفایتون به این ترکیبات مقاوم هستند. در حقیقت بعضی از سویه‌های پسودوموناس می‌توانند در محلول‌های ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی رشد کنند. تعداد زیادی از ویروس‌ها و تمام اسپورهای باکتریایی نیز به این ترکیبات مقاوم می‌باشند. دترجنت‌های یونی، مواد آلی و رقیق سازی، فعالیت ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی را خنثی می‌کنند.

الکل‌ها (Alcohols)

فعالیت میکروب کشی الکل‌ها با افزایش طول زنجیره (حداکثر ۵ تا ۸ کربن) افزایش می‌یابد. **اتانول (Ethanol) و ایزوپروپانول (Isopropanol)** شایع‌ترین الکل‌های مورد استفاده هستند. این الکل‌ها دارای فعالیت کشندگی سریعی علیه فرم رویشی باکتری، مایکوباکتریوم‌ها، بعضی قارچ‌ها و ویروس‌های دارای لیپید می‌باشند. متأسفانه الکل‌ها علیه اسپورهای باکتریایی مؤثر نمی‌باشند و فعالیت ضعیفی علیه بعضی از قارچ‌ها و ویروس‌های فاقد لیپید دارند. فعالیت الکل‌ها در حضور آب بیشتر می‌شود. بنابراین الکل ۷۰ درصد نسبت به الکل ۹۵ درصد فعال‌تر است. الکل ضدعفونی‌کننده رایج سطوح پوست است و وقتی به همراه یدوفور استفاده شود به شدت موثر است. الکل‌ها همچنین برای ضدعفونی کردن مواردی از قبیل دماسنج‌ها به کار می‌روند.

سؤال‌ها

۱. این اصطلاحات را تعریف کنید و برای هر کدام سه مثال بزنید. استریلیزاسیون، ضدعفونی کردن و آنتی سپسیس.

۲. سه سطح ضدعفونی را تعریف کنید و برای هر کدام مثال بزنید؟ چه زمانی از هر سطح استفاده می‌شود؟

۳. چه فاکتورهایی در استریلیزاسیون به روش دمای مرطوب، دمای خشک و اکسید اتیلن دخالت می‌نمایند؟

۴. مکانیسم عمل هر کدام از ضدعفونی‌کننده‌های زیر را توضیح داده و برای هر کدام یک مثال بزنید: ترکیبات یددار، ترکیبات کلردار، ترکیبات فنلی، ترکیبات آمونیوم چهارتایی.

پاسخ‌ها

۱. برای استریلیزاسیون و ضدعفونی کردن تعریف معینی وجود ندارد معمولاً منظور از **استریلیزاسیون** از بین بردن تمام میکروب‌ها از جمله اسپور باکتری‌ها، مایکوباکتریوم، ویروس‌های فاقد پوشش و قارچ‌ها می‌باشد. از جمله عوامل استریلیزاسیون می‌توان اکسید اتیلن، گاز فرمالدهید، پراکسید هیدروژن، پراستیک اسید و گلوتارآلدهید را نام برد. منظور از **ضدعفونی کردن**، از بین بردن اغلب ارگانیسم‌ها می‌باشد اگرچه اغلب میکروب‌های عودکننده می‌توانند در برابر برخی روش‌های ضدعفونی زنده بمانند. از جمله مواد ضدعفونی‌کننده می‌توان حرارت مرطوب پراکسید هیدروژن و ترکیبات فنلی را نام برد.

گندزداها برای کاهش تعداد میکروب‌ها روی پوست به کار می‌روند از جمله مواد گندزدا می‌توان الکل‌ها، یدوفورها، کلرهگزیدین، پاراکلرو متاکسی نول و تریکلوزان را نام برد.

۲. ضدعفونی‌کننده‌ها به ضدعفونی‌کننده‌های سطح بالا، سطوح متوسط و سطح پایین تقسیم می‌شوند. ضدعفونی‌کننده‌های سطح بالا شامل حرارت مرطوب، گلوتارآلدهید، پراکسید هیدروژن، پراستیک اسید و ترکیبات کلردار است. ضدعفونی‌کننده‌های سطح متوسط شامل الکل‌ها، یدوفور و ترکیبات فنلی است. ضدعفونی‌کننده‌های سطح پایین شامل ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی است. اینکه بعضی از این عوامل هم برای ضدعفونی کردن و هم استریلیزاسیون استفاده می‌شوند به علت تفاوت در غلظت و مدت زمان استفاده از این عوامل است. اینکه از کدام نوع ضدعفونی‌کننده استفاده شود به ماده‌ای که قرار است ضدعفونی شود و شرایطی که از این ماده ضدعفونی‌کننده استفاده می‌شود بستگی دارد. ضدعفونی‌کننده‌های سطح بالا برای موادی استفاده می‌شوند که قرار است در پروژه‌های تهاجمی استفاده شوند ولی نمی‌توانند فرایند استریلیزاسیون را تحمل کنند (مانند تجهیزات اندوسکوپی و جراحی که نمی‌توانند اتوکلاو شوند). ضدعفونی‌کننده‌های سطح متوسط برای تمیز کردن سطوح و وسایلی استفاده می‌شوند که احتمال آلودگی آنها با ارگانیسم‌های عودکننده (resillient organisms) وجود دارد. ضدعفونی‌کننده‌های سطح پایین برای وسایل غیربحرانی (مانند دستگاه فشار خون، الکترودها و گوشی‌های پزشکی) استفاده می‌شوند.

۳. حرارت مرطوب وقتی تحت فشار به کار می‌رود اثر بیشتری دارد، زیرا به دما اجازه می‌دهد که بالا رود. سایر فاکتورهایی که در مؤثر بودن حرارت مرطوب اثرگذار هستند شامل مدت زمان اثر و نفوذ بخار به درون اجسام آلوده است. حرارت خشک در صورتی مؤثر است که دما بالا شده و مدت اثر طولانی باشد. استریلیزاسیون با اکسید اتیلن یک فرآیند کند است که تحت تأثیر غلظت گاز، رطوبت نسبی، مدت زمان برخورد و دما قرار دارد. افزایش دما و غلظت و رطوبت نسبی ۳۰ درصد اکسید اتیلن را مؤثرتر می‌کند.

۴. ترکیبات یددار پروتئین‌ها را رسوب می‌دهند و آنزیم‌های ضروری را اکسید می‌کنند. از جمله ترکیبات یددار می‌توان تنتور آیوداین (tincture of iodine) و پاویدان آیوداین را نام برد (یون ترکیب شده با پلی وینیل پیرولیدون). ترکیبات کلردار ترکیبات اکسیدکننده قوی هستند هرچند مکانیسم دقیق عملکرد آنها مشخص نشده است. از جمله ترکیبات کلردار می‌توان عنصر کلر، اسید هیپوکلرو و یون هیپوکلریت را نام برد. ترکیبات کلردار اغلب به صورت مواد سفیدکننده به کار می‌روند. ترکیبات فنلی باعث تخریب غشاهای حاوی لیپید می‌شوند که منجر به تراوش محتویات سلولی می‌شود. از جمله ترکیبات فنلی می‌توان فنل (کربولیک اسید (carbolic acid)، O– فنیل فنول، O– بنزیل–پارا–کلروفنول، P– ترت–آمیل فنول (P-tert-amyl phenol) را نام برد. ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی غشاء سلولی را دناتوره می‌کنند مانند بنز آلکانیوم کلراید و ستیل پیریدینیوم کلراید.

بخش ۲

اصول کلی تشخیص آزمایشگاهی

فصل

٤

میکروسکوپ و کشت در شرایط آزمایشگاه (in vitro)

یافته‌های میکروب‌شناسی در سال ۱۶۷۶ زمانی که آنتون لیوون هوک (Anton Van Leeuwenhoek) به کمک یکی از میکروسکوپ‌های اولیه خود باکتری‌ها را در آب مشاهده کرد اثبات گردید. بعد از آن پیشرفتی صورت نگرفت تا تقریباً ۲۰۰ سال بعد که پاستور (Pasteur) باکتری را در آزمایشگاه در یک محیط کشت ساخته شده از عصاره قند، مخمر و نمک آمونیوم، کشت داد. در سال ۱۸۸۱ هس (Hesse) از آگار آشپزخانه همسرش برای جامد کردن محیط کشت استفاده کرد که به باکتری‌ها اجازه رشد به صورت کلنی‌های ماکروسکوپی را می‌داد. در تمام این سالها میکروب‌شناسان برای تهیه صدها محیط کشت که امروزه به صورت روتین در آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بالینی استفاده می‌شوند، به محیط آشپزخانه برگشته‌اند. اگرچه روش‌های سریع ردیابی آنتی‌ژن میکروب‌ها و روش‌های ملکولی بر پایه نوکلئیک اسید، امروزه جانشین روش کشت برای ردیابی بسیاری از میکروب‌ها شده است ولی توانایی رشد باکتری‌ها در محیط کشت هنوز هم یک شیوه مهم در آزمایشگاه بالینی است. در بسیاری از بیماری‌ها، توانایی رشد میکروارگانیسم در محیط کشت، روش قطعی شناسایی عامل عفونت می‌باشد. این فصل یک دیدگاه کلی در مورد شایع‌ترین تکنیک‌های استفاده شده به روش کشت و میکروسکوپی ارائه می‌دهد و جزئیات بیشتر در قسمت تشخیص آزمایشگاهی در فصل‌های مربوط به هر ارگانیسم بحث می‌شوند.

میکروسکوپی

معمولاً در میکروب شناسی برای دو هدف اساسی از میکروسکوپ استفاده می‌شود: ردیابی اولیه میکروب‌ها و شناسایی اولیه یا قطعی میکروب‌ها. آزمایش میکروسکوپی نمونه‌های بالینی برای شناسایی سلول‌های باکتریایی، عناصر قارچی، انگل‌ها (تخم‌ها، لارو و اشکال بالغ) و انکلوزیون‌های ویروسی موجود در سلول‌های آلوده استفاده می‌شوند. خصوصیات مورفولوژیک ویژه می‌تواند برای شناسایی مقدماتی اکثر باکتری‌ها و شناسایی قطعی بسیاری از قارچ‌ها و انگل‌ها استفاده شوند. ردیابی میکروسکوپی ارگانیسم‌های رنگ آمیزی شده با آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با رنگ‌های فلورسنت یا دیگر نشانگرها برای شناسایی اختصاصی بسیاری از ارگانیسم‌ها مفید بوده و تأیید شده است. پنج روش رایج میکروسکوپی کاربرد دارند (کادر ۱-۴).

روش‌های میکروسکوپی

میکروسکوپ زمینه روشن (نوری)

Brightfield (Light) Microscopy

اجزاء اساسی میکروسکوپ نوری از منبع نوری که نمونه قرار داده شده روی یک صفحه را روشن می‌کند، کندانسور که جهت متمرکز کردن نور بر روی نمونه استفاده می‌شود، دو سیستم عدسی (عدسی چشمی (Objective Lens) و عدسی شیئی (Ocular Lens)) که برای بزرگ کردن تصویر نمونه استفاده می‌شود، تشکیل شده است.

کادر ۱-۴ . روش‌های میکروسکوپی
میکروسکوپ زمینه روشن (نوری)
میکروسکوپ دارک فیلد (زمینه تاریک)
میکروسکوپ فازکنتراست
میکروسکوپ فلورسنت
میکروسکوپ الکترونی

در میکروسکوپ نوری نمونه به وسیله روشن‌سازی نمونه از طریق نور عبور داده شده از کندانسور دیده می‌شود. سپس نمونه ابتدا توسط عدسی شیئی و بعد عدسی چشمی بزرگنمایی می‌شود. بزرگنمایی کلی تصویر، حاصل بزرگنمایی عدسی‌های شیئی و چشمی می‌باشد. سه عدسی شیئی متفاوت معمولاً استفاده می‌شوند که عبارتند از: قدرت پایین (Low Power) (بزرگنمایی ۱۰ برابر) که برای دیدن نمونه استفاده می‌شود. بسیار خشک (High Dry) (بزرگنمایی ۴۰ برابر) که برای مشاهده میکروب‌های بزرگ از قبیل انگل‌ها و قارچهای رشته‌ای استفاده می‌شود. روغن امرسیون (Oil Immersion) (بزرگنمایی ۱۰۰ برابر) که برای مشاهده باکتری‌ها، مخمرها (مرحله تک سلولی قارچها) و مشاهدات جزئیات مورفولوژیک ارگانیسم‌های بزرگتر و سلول‌ها استفاده می‌شود. عدسی‌های چشمی می‌توانند تصاویر را بزرگتر نمایند (معمولاً ۱۰ تا ۱۵ برابر). از اینرو استفاده از لنز روغن امرسیون (۱۰۰ برابر) همراه با لنز چشمی ۱۰ برابر بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر را ایجاد می‌کند که معمولاً برای دیدن باکتری‌ها در نمونه ضروری است.

محدودیت میکروسکوپ زمینه روشن در وضوح تصویر (یعنی توانایی افتراق اینکه دو شیئی مجزا هستند نه یکی) می‌باشد. قدرت تفکیک (Resolving Power) میکروسکوپ توسط طول موج نور استفاده شده برای نوردهی یا روشن نمودن شیء و زاویه ورود نور به عدسی‌های چشمی (که دیافراگم عددی (Numerical Aperture) نامیده می‌شود) مشخص می‌گردد. هنگامی که روغن بین عدسی شیئی (معمولاً عدسی ×۱۰۰) و نمونه قرار داده می‌شود قدرت تفکیک به بالاترین حد خود می‌رسد زیرا روغن از پراکندگی نور ممانعت می‌کند. بهترین میکروسکوپ نوری قدرت تفکیکی حدود ۰/۲ میکرومتر دارد که امکان دیدن بسیاری از میکروب‌ها (نه ویروس‌ها) را فراهم می‌کند. اگرچه اغلب باکتری‌ها و میکروارگانیسم‌های بزرگتر را می‌توان با میکروسکوپ زمینه روشن مشاهده کرد ولی ضریب انکسار (Refractive Indices) ارگانیسم و زمینه آن‌ها شبیه می‌باشد. بنابراین ارگانیسم‌ها باید با رنگی که بتوان آن‌ها را مشاهده کرد رنگ آمیزی شوند یا اینکه از یک روش میکروسکوپی جایگزین استفاده گردد.

میکروسکوپ زمینه تاریک (Darkfield Microscopy)

در میکروسکوپ زمینه تاریک همانند میکروسکوپ نوری از عدسی‌های چشمی و شیئی استفاده می‌شود با این حال در میکروسکوپ زمینه تاریک از یک کندانسور خاص (Special Condenser) استفاده می‌شود که از روشن‌سازی مستقیم نمونه جلوگیری می‌نماید. تنها نورهای مایل و نورهای پخش شده به نمونه رسیده و از میان سیستم‌های عدسی عبور می‌کنند و باعث می‌شود نمونه به صورت روشن در یک زمینه تاریک دیده شود. مزیت این روش این است که قدرت تفکیک میکروسکوپ زمینه تاریک به طور قابل توجهی بیشتر از میکروسکوپ نوری می‌باشد (یعنی ۰/۰۲ میکرومتر در میکروسکوپ زمینه تاریک در مقایسه با ۰/۲ میکرومتر در میکروسکوپ زمینه روشن). بدین ترتیب باکتری‌های بسیار نازک مانند ترپونما پالیدیوم (*Treponema pallidum*) (عامل اتیولوژیک سیفلیس) و گونه‌های لپتوسپیرا (*Leptospira* spp.) (عامل لپتوسپیروز) قابل ردیابی می‌باشند. از آن جائیکه نور از اطراف ارگانیسم عبور می‌کند و از میان ارگانیسم عبور نمی‌کند ساختار داخلی ارگانیسم قابل مطالعه نمی‌باشد و این یکی از معایب میکروسکوپ زمینه تاریک می‌باشد.

میکروسکوپ فازکنتراست (Phase-Contrast Microscopy)

با میکروسکوپ فازکنتراست می‌توان جزئیات ساختار درونی میکروب‌ها را بررسی کرد. در این شکل از میکروسکوپ، پرتوهای موازی نور از میان نمونه که دارای تراکم‌های متفاوت است عبور داده می‌شود که طول موج یک پرتو نوری در مقایسه با پرتو نوری دیگر از فاز خارج می‌شود (یعنی پرتوهایی که از میان قسمت متراکم‌تر نمونه عبور می‌کند نسبت به دیگر پرتوها با تأخیر عبور می‌کنند). با استفاده از حلقه‌های حلقوی (Annular Rings) در کندانسور و عدسی شیئی تفاوت‌ها در فاز زیاد می‌شود به طوری که نور درون فاز نسبت به نور خارج از فاز روشن‌تر به نظر می‌رسد. این مسئله باعث ایجاد تصویر سه بعدی (Three-dimensional Image) از ارگانیسم یا نمونه می‌شود و اجازه تجزیه و تحلیل جزئیات بیشتری از ساختارهای درونی فراهم می‌شود.

میکروسکوپ فلورسنت (Fluorescent Microscopy)

برخی از ترکیبات که **فلوروکروم‌ها (Fluorochromes)** نامیده می‌شوند می‌تواند نور ماورای بنفش با طول موج کوتاه یا نور فراآبی (Ultrablue) را جذب کنند و انرژی را به صورت نور مرئی با طول موج بلند ساطع نمایند. اگرچه برخی از میکروارگانیسم‌ها، فلورسنس طبیعی **(اتوفلورسنس [Autofluorescence])** از خود نشان می‌دهند در میکروسکوپ فلورسنت ارگانیسم‌هایی که با رنگ‌های فلورسنت رنگ آمیزی شده‌اند با میکروسکوپ فلورسنت طراحی شده ویژه مورد بررسی قرار می‌گیرند. در میکروسکوپ فلورسنت از لامپ‌های بخار جیوه (Mercury)، هالوژن (Halogen) یا زنون (Xenon) با فشار بالا استفاده می‌شود که این لامپ‌ها در مقایسه با میکروسکوپ زمینه روشن سنتی طول موج‌های کوتاهتری ساطع می‌کنند. یک سری فیلتر برای مهار گرمای تولید شده از لامپ، حذف نور مادون قرمز و انتخاب طول موج مناسب برای برانگیختن فلوروکروم استفاده می‌شود. نور ساطع شده از فلوروکروم از طریق عدسی‌های چشمی و شیئی معمولی تشدید می‌شود. ارگانیسم‌ها و نمونه‌هایی که با فلوروکروم رنگ شده‌اند به صورت روشن و درخشان در برابر زمینه تاریک دیده می‌شوند با این حال تنوع رنگ‌ها به نوع فلوروکروم انتخابی بستگی دارد. تباین بین ارگانیسم و زمینه به اندازه کافی زیاد هست که بتوان سریعاً نمونه را توسط بزرگنمایی پایین از نظر وجود فلورسنس مورد بررسی قرار داد و سپس محل‌هایی را که فلورسنس در آنجا قابل مشاهده است با استفاده از بزرگنمایی بیشتر بهتر بررسی کرد.

میکروسکوپ الکترونی (Electron Microscopy)

برعکس بقیه میکروسکوپ‌ها در میکروسکوپ الکترونی از **سیم‌پیچی‌های مغناطیسی (magnetic coils)** (به جای عدسی) برای هدایت مستقیم پرتوهای الکترون حاصل از رشته تنگستن (Tungsten Filament) از میان نمونه و برخورد به صفحه نمایش، استفاده می‌شود. از آنجایی که در میکروسکوپ الکترونی از طول موج‌های بسیار کوتاهتری از نور استفاده می‌شود بزرگنمایی و وضوح به طور چشمگیری زیاد می‌شود. ذرات ویروسی خاص (با انکلوزیون‌های ویروسی متفاوت هستند) را می‌توان توسط میکروسکوپ الکترونی مشاهده کرد. برای ایجاد تباین معمولا نمونه‌ها رنگ آمیزی می‌گردند یا با یون‌های فلزی پوشانیده می‌شوند. دو نوع میکروسکوپ الکترونی وجود دارد: **میکروسکوپ‌های الکترونی گذاره (Transmission Electrone Microscopes)** که در آن الکترون همانند نور مستقیماً از نمونه عبور می‌کند و **میکروسکوپ‌های الکترونی نگاره (Scanning Electrone Microscopes)** که در آن الکترون از سطح نمونه در زاویه‌ای به خارج پرتاب شده و تصویر سه بعدی ایجاد می‌شود. با وجود روش‌های بسیار حساس و اختصاصی تکثیر اسیدنوکلئیک که به عنوان تست تشخیصی اولیه هم‌اکنون مورد استفاده قرار می‌گیرند امروزه میکروسکوپ الکترونی بیشتر به عنوان یک وسیله تحقیقاتی استفاده می‌شود تا ابزار تشخیصی.

روش‌های آزمایش

نمونه‌های کلینیکی یا سوسپانسیونی از میکروارگانیسم‌ها را می‌توان روی یک اسلاید شیشه‌ای قرار داد و در زیر میکروسکوپ بررسی کرد (یعنی بررسی مستقیم یک گسترش مرطوب [Wet Mount]). اگرچه ارگانیسم‌های بزرگ و مواد سلولی می‌توانند با استفاده از این روش دیده شوند، اما تجزیه و تحلیل جزئیات داخلی اغلب مشکل است. استفاده از میکروسکوپ فاز کنتراست می‌تواند به این مشکلات غلبه کند. به عنوان روش جایگزین می‌توان ارگانیسم یا نمونه را توسط روش‌های مختلف نیز رنگ آمیزی نمود (جدول ۱-۴).

آزمایش مستقیم (Direct Examination)

روش‌های آزمایش مستقیم ساده‌ترین روش برای آماده‌سازی نمونه جهت بررسی میکروسکوپی است. نمونه‌ها را می‌توان در آب یا سالین به صورت سوسپانسیون درآورد (**گسترش مرطوب**) و برای حل نمودن مواد زمینه‌ای نمونه را با قلیا مخلوط می‌کنند (**روش هیدروکسید پتاسیم (Potassium Hydroxide [KoH] Method)**) یا می‌توان نمونه را با قلیا و رنگ‌های متضاد (مانند **لاکتوفنل کاتن**

جدول ۱-۴. آماده سازی نمونه میکروسکوپی و رنگ‌های مورد استفاده در آزمایشگاه میکروب‌شناسی بالینی.

روش رنگ آمیزی	اصول و کاربردها
بررسی مستقیم (Direct Examination)	
گسترش مرطوب	تهیه نمونه بدون رنگ آمیزی، که توسط میکروسکوپ زمینه روشن، دارک فیلد یا فازکنتراست بررسی می‌شود.
هیدروکسید پتاسیم ۱۰درصد (10% KOH)	هیدروکسید پتاسیم برای حل کردن مواد پروتئین‌دار و تسهیل ردیابی عناصر قارچی که محلول‌های قوی قلیایی روی آن‌ها اثر ندارد، استفاده می‌شود. رنگ‌هایی مانند لاکتو فنل کاتن بلو را می‌توان جهت افزایش تباین بین عناصر قارچی و زمینه اضافه کرد.
جوهر هندی	یک روش هیدروکسید پتاسیم اصلاح شده است که جوهر به عنوان یک ماده ایجادکننده کنتراست، اضافه می‌شود. این رنگ بیشتر برای ردیابی گونه‌های کریپتوکوکوس در مایع مغزی نخاعی و سایر مایعات بدن استفاده می‌شود. کپسول پلی ساکاریدی گونه‌های کریپتوکوکوس رنگ را به درون خود راه نمی‌دهند و یک هاله روشنی اطراف سلول مخمر ایجاد می‌کنند.
لوگول یدین	ید به نمونه‌های انگل شناسی تهیه شده بصورت مرطوب برای افزایش تباین بین ساختارهای داخلی، اضافه می‌شود. افتراق انگل را از سلول‌های سفید خونی تسهیل می‌کند.
رنگ‌های افتراقی (Differential Stains)	
رنگ‌آمیزی گرم	متداول‌ترین رنگ مورد استفاده در آزمایشگاه میکروب‌شناسی است که تشکیل‌دهنده اصولی جهت گروه‌های بزرگ باکتری‌ها (مثلاً گرم مثبت، گرم منفی) می‌باشد. پس از فیکس نمودن نمونه بر روی اسلاید شیشه‌ای (به وسیله تیمار با گرما یا الکل)، روی نمونه کریستال ویوله ریخته می‌شود و سپس ید به منظور تشکیل کمپلکس با رنگ اولیه، اضافه می‌گردد. در طی رنگبری با الکل یا استون، این کمپلکس در باکتری‌های گرم مثبت باقی می‌ماند اما در ارگانیسم‌های گرم منفی خارج می‌شود، رنگ زمینه سافرانین به وسیله ارگانیسم‌های گرم منفی نگه داشته می‌شود (از این رو به رنگ قرمز دیده می‌شوند). میزان رنگی که ارگانیسم در خود نگه می‌دارد بستگی به عملکرد ارگانیسم، شرایط کشت و مهارت رنگ‌آمیزی فرد کارکننده با میکروسکوپ، دارد.
رنگ هماتوکسیلین آهن	برای ردیابی و شناسایی انگل‌های مدفوع به کار می‌رود. تخم و لاروهای کرم‌ها به شدت رنگ می‌گیرند و خیلی آسان در گسترش مرطوب آماده شده شناسایی می‌شوند.
متامین سیلور (Methenamine Silver)	عمدتاً در آزمایشگاه‌های هیستولوژی نسبت به آزمایشگاه میکروب‌شناسی کاربرد بیشتری دارد. اساساً برای ردیابی عناصر قارچی در بافت استفاده می‌شود، اگرچه، می‌توان سایر ارگانیسم‌ها مانند باکتری‌ها را نیز ردیابی کرد. رنگ آمیزی سیلور (Silver Staining) نیاز به مهارت دارد زیرا رنگ آمیزی به صورت غیر حرفه‌ای باعث تهیه اسلایدهایی می‌شود که غیر قابل تفسیر می‌باشند.
رنگ تولوئیدن بلو O (Toluidine Blue O Stain)	اساساً برای ردیابی ارگانیسم‌های پنوموسیستیس در نمونه‌های تنفسی کاربرد دارد. کیست‌ها به رنگ آبی متمایل به قرمز تا ارغوانی در زمینه روشن دیده می‌شوند. رنگ زمینه را می‌توان با معرف سولفاتین (Sulfatin Reagent) از بین برد. سلول‌های مخمر نیز رنگ می‌شوند و تشخیص آن از سلول‌های پنوموسیستیس دشوار است. تروفوزوئیت‌ها رنگ نمی‌شوند و در بسیاری از آزمایشگاه‌ها رنگ‌های فلورسنت اختصاصی جایگزین این روش شده است.
رنگ تری کروم (Trichrome Stain)	یک جایگزین برای روش هماتوکسیین آهن جهت رنگ آمیزی انگل‌ها است. در این رنگ‌آمیزی پروتوزوآها دارای سیتوپلاسم‌هایی به رنگ سبز-آبی تا ارغوانی و هسته و اجسام اِنکلوزیونی، قرمز یا متمایل به ارغوانی دیده می‌شوند. زمینه نمونه سبز است.
رنگ رایت-گیمسا	برای ردیابی انگل‌های خونی، انکلوزیون بادی ویروسی و کلامیدیا، بورلیا، توکسوپلاسما، پنوموسیستیس و گونه‌های ریکتزیا استفاده می‌شود. رنگ پلی کروماتیک حاوی مخلوط متیلن بلو، آزور B و ائوزین Y است. رنگ گیمسا حاوی متیلن بلو و ائوزین است. یون‌های ائوزین بار منفی دارند و ترکیبات اصلی سلول را نارنجی تا صورتی می‌کنند در حالیکه بقیه رنگ‌ها ساختارهای اسیدی سلول را به درجات مختلفی آبی تا ارغوانی می‌کنند. در تروفوزوئیت‌های پروتوزآ هسته به رنگ قرمز و سیتوپلاسم به رنگ آبی-خاکستری در می‌آید. مخمرهای درون سلولی و انکوزیون بادی‌ها معمولا آبی می‌شوند. ریکتزیا، کلامیدیا و گونه‌های پنوموسیستیس به رنگ ارغوانی در می‌آیند.

جدول ۱-۴. آماده سازی نمونه میکروسکوپی و رنگ‌های مورد استفاده در آزمایشگاه میکروب‌شناسی بالینی

روش رنگ آمیزی	اصول و کاربردها
رنگ‌های اسیدفست (Acid-Fast Stains)	
رنگ زیل نلسون	برای رنگ آمیزی مایکوباکتریوم‌ها و سایر ارگانیسم‌های اسید- فست استفاده می‌شود. ارگانیسم با کربول فوشین بازی (Basic Carbol Fuchsin) رنگ می‌شود و سپس با محلول‌های اسیدی-قلیایی (Acid-alkali Solutions) رنگ‌بری می‌شود. زمینه با متیلن بلو رنگ آمیزی می‌گردد. ارگانیسم به رنگ قرمز در زمینه آبی روشن دیده می‌شود. برای جذب کربول فوشین توسط باکتری‌ها نیاز به حرارت دادن نمونه (رنگ اسید-فست گرم (Hot Acid-Fast Stain)) است.
رنگ کینیون	رنگ اسید-فست سرد (Cold Acid-Fast Stain) است (نیازی به حرارت دادن ندارد)، اصول آن همانند زیل نلسون است.
رنگ اورامین-رودامین	اصول آن همانند سایر رنگ‌های اسید-فست است به جز اینکه از رنگ‌های فلورسنت (اورامین (Auramine) و رودامین (Rhodamine)) به عنوان رنگ اولیه و از پرمنگنات پتاسیم (Potassium Permanganate) (عامل اکسیدکننده قوی) به عنوان رنگ زمینه (Counterstain) و غیر فعال‌کننده رنگ‌های فلوروکروم متصل نشده، استفاده می‌شود. ارگانیسم‌های فلورسنس به رنگ زرد مایل به سبز در زمینه تاریک دیده می‌شوند.
رنگ اسید فست اصلاح شده (Modified Acid-Fast Stain)	در صورتی که در هر یک از روش‌های رنگ آمیزی اسید-فست از ماده رنگبر ضعیفی استفاده شود به عنوان رنگ آمیزی اسید فست تغییر یافته نامیده می‌شود. در حالیکه مایکوباکتریوم اسید-فست قوی بوده، دیگر ارگانیسم‌ها (نوکاردیا (*Nocardia*)، رودوکوکوس (*Rhodococcus*)، تسوکامورلا (*Tsukamurella*) و گوردونه (*Gordonia*))، کریپتوسپوریدیوم (*Cryptosporidium*)، ایزوسپورا (*Isospora*)، سارکوسیستیس (*Sarcocystis*) ضعیف‌تر رنگ می‌گیرند. این ارگانیسم‌ها می‌توانند با استفاده از ماده رنگبر ضعیف موثرتر رنگ شوند. ارگانیسم‌هایی که این رنگ را در خود حفظ می‌نمایند تحت عنوان اسید فست نسبی (Partially Acid-Fast) نامیده می‌شوند.
رنگ‌های فلورسنت (Fluorescent Stains)	
رنگ آکریدین - اورانج (Acridine Orange Stain)	جهت ردیابی باکتری‌ها و قارچ‌ها در نمونه‌های بالینی استفاده می‌شود. این رنگ‌ها وارد اسید نوکلئیک (سالم یا دناتوره شده) می‌شوند. در pH خنثی باکتری‌ها، قارچ‌ها و مواد سلولی به رنگ قرمز متمایل به پرتقالی مشاهده می‌شوند. در pH اسیدی (حدود ۴) باکتری‌ها و قارچ‌ها به رنگ قرمز- پرتقالی در می‌آیند اما زمینه به رنگ سبز مایل به زرد مشاهده می‌شود.
رنگ اورامین-رودامین	همانند رنگ‌های اسیدفست می‌باشد.
رنگ کالکوفلور سفید	برای ردیابی عناصر قارچی و گونه‌های پنوموسیستیس به کار می‌رود. رنگ به سلولز و کیتین موجود در دیواره سلولی متصل می‌شود. میکروسکوپیست می‌تواند رنگ را با KOH مخلوط کند (در تعداد زیادی از آزمایشگاه‌ها این روش جایگزین روش قدیمی رنگ KOH شده است).
رنگ آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم	آنتی‌بادی‌ها (مونوکلونال و پلی کلونال) با مولکول‌های فلورسنت ترکیب می‌شوند. اتصال اختصاصی به یک ارگانیسم به وسیله فلورسنس میکروبی ردیابی می‌شود. این روش جهت ردیابی یا شناسایی بسیاری از ارگانیسم‌ها (مانند *استرپتوکوکوس پایوژنز، بوردتلا، فرانسیسلا، لژیونلا، کلامیدیا، پنوموسیستیس، کریپتوسپوریدیوم، ژیاردیا، ویروس آنفولاآنزا، هرپس سیمپلکس ویروس*) مفید می‌باشد. حساسیت و اختصاصیت این تست به وسیله تعداد ارگانیسم‌های موجود در نمونه آزمایش و کیفیت آنتی‌بادی مورد استفاده تعیین می شود.

KOH, هیدروکسید پتاسیم.

بلو (Lactophenol Cotton Blue)، ید (Iodine)) مخلوط نمود. رنگ‌ها به طور غیر اختصاصی مواد سلولی را رنگ می‌کنند و باعث افزایش تباین با زمینه می‌شوند و امکان بررسی ساختارهای جزئی را فراهم می‌کند. در یک روش متفاوت به نام روش رنگ آمیزی مرکب چین (India Ink Method)، جوهر، زمینه را نسبت به سلول تیره‌تر می‌کند. این روش برای ردیابی کپسول‌های احاطه‌کننده ارگانیسم‌ها مانند مخمر کریپتوکوکوس (در این روش رنگ وارد کپسول نمی‌شود و یک هاله روشن در اطراف سلول مخمر دیده می‌شود) و باسیلوس آنتراسیس کپسول‌دار استفاده می‌شود.

رنگ‌های افتراقی (Differential Stains)

رنگ‌های افتراقی متنوعی برای رنگ آمیزی اختصاصی ارگانیسم‌ها یا اجزاء سلول استفاده می‌شوند. رنگ آمیزی گرم شناخته شده ترین و پرکاربردترین رنگ مورد استفاده است و اساس طبقه بندی فنوتیپیک باکتری‌ها می‌باشد. مخمرها را نیز می‌توان با این روش رنگ آمیزی کرد (مخمرها گرم مثبت هستند). هماتوکسیلین آهن (Iron Hematoxylin) و تری کروم (Trichrome) برای شناسایی تک یاخته‌ها، پروتوزآها، ارزشمند هستند و رنگ آمیزی رایت-گیمسا (Wright-Giemsa Stain) برای شناسایی انگل‌های خونی و سایر ارگانیسم‌های انتخابی، ارزش دارند. رنگ‌های افتراقی یا فلوروسنت حساستر و از نظر تکنیکی آسان‌تر هستند و به میزان زیادی جایگزین روش‌های رنگ آمیزی از قبیل متنامین سیلور و تولوئیدن بلو O شده‌اند.

رنگ‌های اسید - فست (Acid-Fast Stains)

حداقل سه رنگ اسید-فست مختلف استفاده می‌شود و روش کار هر کدام بر پایه این حقیقت است که بعضی ارگانیسم‌ها رنگ اولیه را حتی در حضور رنگ‌برهای قوی از قبیل ترکیبی از اسیدها و الکل‌ها از دست نمی‌دهند. زیل-نلسون (Ziehl-Neelsen) قدیمی‌ترین روش مورد استفاده بوده ولی در هنگام رنگ‌آمیزی نیاز به حرارت‌دهی نمونه می‌باشد. در تعداد زیادی از آزمایشگاه‌ها روش رنگ‌آمیزی اسید-فست سرد (روش کینیون (Kinyoun Method) و رنگ آمیزی فلوروکروم (روش اورامین-رودامین (Auramine-rhodamine Method)) جایگزین روش زیل نلسون شده است. روش رنگ آمیزی فلوروکروم (Fluorochrome Method) روش انتخابی است زیرا قسمت وسیعی از نمونه را می‌توان سریعاً توسط جستجوی ارگانیسم‌های درخشان (فلورسنت) در زمینه تاریک بررسی نمود. بعضی از ارگانیسم‌ها اسید فست نسبی (Partially Acid-Fast) هستند و می‌توانند تنها در حضور رنگ‌برهای اسیدی ضعیف رنگ اولیه را در خود نگه دارند. این خصوصیت تنها در ارگانیسم‌های کمی یافت می‌شود (جدول ۱-۴ را ببینید) و برای شناسایی اولیه آن‌ها کاملاً با ارزش است.

رنگ‌های فلورسنت (Fluorescent Stains)

رنگ اسید فست اورامین-رودامین (Auramine-rhodamine Acid-Fast Stain) یک مثال اختصاصی برای رنگ‌های فلورسنت می‌باشد. از رنگ‌های فلورسنت متعددی جهت رنگ آمیزی نمونه‌ها استفاده می‌شود. برای مثال رنگ آکریدین اورنج (Acridine Orange Stain) را می‌توان برای رنگ آمیزی باکتری‌ها و قارچ‌ها و رنگ‌های کالکوفلور سفید (Calcofluor White) برای رنگ‌آمیزی دیواره سلولی قارچ‌ها استفاده کرد. اگرچه رنگ آکریدین اورنج کاربردهای محدودی دارد، اما رنگ کالکوفلور سفید جایگزین رنگ‌های هیدروکسید پتاسیم شده است. روش دیگر برای بررسی نمونه‌ها استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی نشاندار شده با رنگ فلورسنت (رنگ‌های آنتی‌بادی فلورسنت (Fluorescent Antibody Stains)) می‌باشد. بررسی حضور ارگانیسم‌های فلورسنت شده یک روش سریع برای شناسایی و تأیید ارگانیسم می‌باشد.

کشت در شرایط آزمایشگاه (In Vitro)

موفقیت روش‌های کشت به بیولوژی ارگانیسم، محل عفونت، پاسخ ایمنی بیماران به عفونت و کیفیت محیط‌های کشت، بستگی دارد. باکتری *لژیونلا* یک پاتوژن مهم تنفسی است با این وجود در هیچ محیط کشتی رشد نمی‌کرد، تا اینکه مشخص شد ارگانیسم برای رشد به محیط‌هایی حاوی آهن (Iron) و ال- سیستئین (L-cysteine) بعنوان مکمل نیاز

دارد. *کمپیلوباکتر*، یک پاتوژن مهم رودهای، از نمونههای مدفوعی جداسازی نشد تا اینکه محیطهای بسیار انتخابی در دمای ۴۲ درجه سانتیگراد در شرایط میکروآئروفیلیک انکوبه شدند. *کلامیدیا*، یک باکتری مهم عامل بیماریهای منتقله از طریق جنسی، پاتوژن درون سلولی اجباری است که باید حتماً درون سلولهای زنده رشد داده شود. *استافیلوکوکوس اورئوس* که عامل سندرم شوک توکسیک میباشد، به وسیله آزاد کردن توکسین درون سیستم گردش خون ایجاد بیماری میکند. کشت خون تقریباً همیشه منفی است ولی با انجام کشت از محلهایی که این ارگانیسم در حال رشد است، ارگانیسم شناسایی خواهد شد. در بسیاری از عفونتها (مانند گاستروانتریت، فارنژیت و عفونت مجرای ادراری) ارگانیسم مسئول ایجاد عفونت همراه با سایر ارگانیسمهایی که قسمتی از جمعیت فلور طبیعی آن محل هستند، حضور دارند. محیطهای زیادی ساخته شدهاند که رشد میکروبهایی که به طور طبیعی حضور دارند را سرکوب میکنند و شناسایی ارگانیسمهای مهم بالینی را آسانتر مینمایند. سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی بیمار ممکن است پاتوژن را سرکوب کند بنابراین به تکنیکهای کشت با حساسیت بالا، به فراوانی نیاز است. همینطور، بعضی عفونتها توسط حضور تعداد نسبتاً کمی ارگانیسمها مشخص میشوند، برای مثال، اغلب بیماران سپتیک کمتر از یک ارگانیسم در هر میلی لیتر خون دارند. بنابراین جهت جداسازی این ارگانیسمها در کشتهای خون قدیمی، نیاز به تلقیح حجم زیادی خون در داخل محیطهای مایع غنیشده، میباشد. در نهایت کیفیت محیطها باید به دقت بررسی شود تا نشان دهد که آیا آنها همانطوری که طراحی شدهاند کارآیی خواهند داشت.

تعداد نسبتاً کمی از آزمایشگاهها، محیطهای کشت را خودشان میسازند. اغلب محیطها توسط شرکتهای تجاری بزرگ که در زمینه تولید محیطها تخصص دارند، تولید میشوند. اگر چه این مسئله مزیتهای زیادی دارد ولی این بدان معنا است که اغلب محیطهای کشت بصورت تازه تولید نمیشوند. اگر چه این موضوع معمولاً مشکلی ایجاد نمیکند ولی میتواند روی جداسازی برخی ارگانیسمهای سخت رشد (Fastidious Organisms) (مانند بوردتلا پرتوسیس) اثر بگذارد. بنابراین آزمایشگاههایی که به فراوانی تستهای پیشرفته انجام میدهند، توانایی ساختن تعداد محدودی از محیطهای کشت اختصاصی را دارند. فرمولهای آبگیری شده اغلب محیطهای کشت در دسترس میباشد بنابراین تهیه آنها میتواند با حداقل دردسر انجام شود. لطفا جهت کسب اطلاعات بیشتر راجع به تهیه و کنترل کیفی محیطهای کشت به منابع در فهرست مراجعه نمایید.

انواع محیطهای کشت

محیطهای کشت را میتوان به چهار دسته کلی تقسیم کرد: (۱) محیطهای غیر انتخابی غنی شده، (۲) محیطهای انتخابی، (۳) محیطهای افتراقی، و (۴) محیطهای غیر اختصاصی (جدول ۲-۴). مثالهایی از محیطها در زیر خلاصه شده است.

محیط کشت غیر انتخابی غنی شده (Enriched Nonselective Media)

این محیطها برای تقویت رشد اغلب ارگانیسمهای فاقد نیازهای رشد سخت گیرانه، طراحی شدهاند. در زیر برخی از محیطهای مورد استفاده رایجتر آورده شده است.

بلاد آگار (Blood Agar): انواع زیادی از محیطهای بلادآگار در آزمایشگاههای بالینی استفاده میشوند. این محیطها دارای دو ترکیب اصلی میباشند: محیط پایه (مانند تریپتیک سوی (Tryptic Soy)، برین هارت انفیوژن (Brain Heart Infusion)، بروسلا بیس (Brucella Base) و خون (مانند خون گوسفند، اسب و خرگوش). برای اینکه طیف ارگانیسمهایی که بتوانند در این محیطها رشد کنند را افزایش داد میتوان مکملهای متنوع دیگری اضافه کرد.

شکلات آگار (Chocolate Agar): این یک محیط بلادآگار اصلاح شده است. وقتی که خون یا هموگلوبین به محیط پایه گرم شده اضافه میشود به رنگ قهوهای در میآید (از اینرو به این نام نامیده میشود). این محیط رشد اغلب باکتریها شامل برخی که بر روی محیط بلادآگار رشد نمیکنند (مانند هموفیلوس و برخی سویههای بیماریزای نایسریا) را تقویت میکند.

جدول ۲-۴. انواع محیط‌های کشت

نوع	محیط‌ها (مثال‌ها)	هدف
غیر انتخابی (Nonselective)	بلاد آگار	جداسازی باکتری‌ها و قارچ‌ها
	شکلات آگار	جداسازی باکتری‌ها شامل هموفیلوس و نایسریا گونوره
	مولر هینتون آگار	محیط تست حساسیت باکتریایی
	تایوگلیکولات براث	محیط مایع غنی شده برای باکتری‌های بی‌هوازی
	سابورو دکستروز آگار	جداسازی قارچ‌ها
انتخابی (Selective)، افتراقی (Differential)	مک کانکی آگار	محیط انتخابی برای باکتری‌های گرم منفی، محیط افتراقی برای گونه‌های تخمیرکننده لاکتوز
	مانیتول سالت آگار	محیطی انتخابی برای استافیلوکوکوس‌ها، محیطی افتراقی برای استافیلوکوکوس اورئوس
	گزیلوز لیزین داکسی کولات آگار	محیطی انتخابی و افتراقی برای شیگلا و سالمونلا در کشت‌های روده‌ای
	محیط لووین اشتاین-جانسن	محیط انتخابی برای مایکوباکتریوم
	میدل بروک آگار	محیطی انتخابی برای مایکوباکتریوم
	کروم آگار	محیطی انتخابی و افتراقی برای مخمرها
	آگار کپک مهاری	محیط انتخابی برای کپک‌ها
اختصاصی (Specialized)	آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده (Bhffered Charcoal Yeast Extract (BCYE) Agar)	جداسازی لژیونلا و نوکاردیا
	سیستئین تلوریت آگار (Cystine-tellurite Agar)	جداسازی کورینه باکتریوم دیفتریه
	لیم براث (Lim Broth)	جداسازی استرپتوکوکوس آگالاکتیه
	مک کانکی سوربیتول آگار (MacConkey SorbitolAgar)	جداسازی اشریشیاکلی O157
	رگان لووه آگار (Regan Lowe Agar)	جداسازی بوردتلا پرتوسیس
	تیوسولفات سیترات بایل سالت سوکروز آگار (Thiosulfate Citrate Bile Salts Sucrose (TCBS) Agar)	جداسازی گونه‌های ویبریو

مولر هینتون آگار (Mueller-Hinton Agar):

این محیط پیشنهاد شده برای بررسی روتین حساسیت (Susceptibility) باکتری‌ها می‌باشد. این محیط دارای یک ترکیب به خوبی شناخته شده از گوشت گوساله، عصاره‌های کازئین (Casein Extracts)، نمک‌ها، کاتیون‌های دو ظرفیتی و نشاسته قابل حل (Soluble Starch) که برای تکرارپذیری نتایج تست ضروری است، می‌باشد.

تایوگلیکولات براث (Thioglycolate Broth):

یکی از انواع محیط‌های غنی شده است که برای جداسازی تعداد کم باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی بکار می‌رود. فرمول‌های متعددی از این محیط کشت استفاده می‌شود ولی اغلب آن‌ها حاوی هضم کازئین (Casein Digest)، گلوگز، عصاره مخمر، سیستئین و تایوگلیکولات سدیم (Sodium Thioglycolate) می‌باشد. در صورتی که همین

(Hemin) و ویتامین K (Vitamin K) اضافه گردد برای یافتن باکتری‌های بی‌هوازی غنی خواهد شد.

سابورو دکستروز آگار (Sabouraud Dextrose Agar): این یک محیط غنی شده متشکل از هضم‌های کازئین و بافت حیوانی می‌باشد که گلوکز به آن اضافه شده است. این محیط برای جداسازی قارچ‌ها استفاده می‌شود. فرمول‌های متعددی برای این محیط کشت طراحی شده است، امّا اغلب قارچ شناسان از فرمول‌هایی با غلظت کم گلوگز و pH خنثی استفاده می‌کنند. با کاهش دادن pH و اضافه کردن آنتی بیوتیک‌ها از رشد باکتری‌ها جلوگیری می‌شود. این محیط می‌تواند برای قارچ‌ها یک محیط انتخابی باشد.

محیط‌های انتخابی (Selective Media) و محیط‌های افتراقی (Differential Media)

محیط‌های انتخابی برای جداسازی ارگانیسم‌های خاص که ممکن است در مخلوطی از ارگانیسم‌های دیگر حضور داشته باشد (مانند یک پاتوژن روده ای در مدفوع) بکار می‌رود. محیط‌ها با مهارکننده‌هایی که رشد ارگانیسم‌های ناخواسته را سرکوب می‌کنند تقویت می‌شوند. این محیط‌ها را می‌توان با اضافه کردن ترکیبات خاص که امکان شناسایی یک ارگانیسم را در مخلوطی از ارگانیسم‌ها فراهم می‌آورد، افتراقی کرد (مانند اضافه کردن لاکتوز و شاخص pH برای شناسایی باکتری‌های تخمیرکننده لاکتوز). مواد زیر برخی مثال‌ها از محیط‌های انتخابی و افتراقی می‌باشند:

مک کانکی آگار (MacConkey Agar): این یک آگار انتخابی برای باکتری‌های گرم منفی و یک محیط افتراقی جهت افتراق باکتری‌های تخمیرکننده لاکتوز و غیر تخمیرکننده لاکتوز می‌باشد. محیط از هضم‌های پپتون، نمک‌های صفراوی (Bile Salts)، لاکتوز، قرمز خنثی (Neutral Red) و کریستال ویوله (Crystal Violet) تشکیل شده است. نمک‌های صفراوی و کریستال ویوله باکتری‌های گرم مثبت را مهار می‌کنند. باکتری‌های تخمیرکننده لاکتوز اسید تولید می‌کنند که باعث رسوب نمک‌های صفراوی و ایجاد رنگ قرمز در حضور اندیکاتور نوترال رد (Neutral red) می‌شود.

مانیتول سالت آگار (Mannitol Salt Agar): یک محیط انتخابی مورد استفاده برای جداسازی استافیلوکوکوس‌ها می‌باشد. محیط از هضم‌های کازئین، بافت حیوانی، عصاره گوشت گوساله (Beef Extract)، مانیتول، نمک‌ها و فنل رد (Phenol Red) تشکیل شده است. استافیلوکوکوس‌ها می‌توانند در حضور غلظت بالای نمک رشد کنند و استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند مانیتول را تخمیر نموده و کلونی‌هایی با رنگ زرد روی این آگار تولید می‌کند.

گزیلوز لیزین دئوکسی کولات (Xylose-Lysine Deoxycholate (XLD) Agar): این یک آگار انتخابی برای شناسایی سالمونلا و شیگلا در کشت‌های روده‌ای می‌باشد. این یک مثال از رویکرد بسیار هوشمندانه برای شناسایی باکتری‌های مهم در میان مخلوطی از باکتری‌های بی اهمیت است. محیط از عصاره مخمر با گزیلوز، لیزین، لاکتوز، ساکارز، داکسی کولات سدیم، تیوسولفات سدیم (Sodium Thiosulfate)، سیترات آمونیوم آهن (Ferric Ammonium Citrate) و فنل رد تشکیل شده است. داکسی کولات سدیم رشد اکثر باکتری‌های غیر پاتوژن را مهار می‌کند. آن‌هایی که لاکتوز، گزیلوز و یا لیزین را تخمیر می‌کنند کلونی‌های زرد تولید می‌کنند. شیگلا این کربوهیدارت‌ها را تخمیر نمی‌کند بنابراین کلونی‌های قرمز دیده می‌شوند. سالمونلا، گزیلوز (Xylose) و همچنین لیزین دکربوکسیلات‌ها (Decarboxylates Lysine) را تخمیر می‌کند و یک محصول دی آمین قلیایی بنام کاداورین (Cadaverine) تولید می‌نماید. این ترکیب محصولات تخمیر اسیدی را خنثی می‌نماید از اینرو کلونی‌ها قرمز دیده می‌شوند. از آنجایی که اغلب سالمونلاها از تیوسولفات سدیم، سولفید هیدروژن تولید می‌نمایند کلونی‌ها در حضور سیترات آمونیوم فریک به رنگ سیاه درمی‌آیند و بدین صورت سالمونلا و شیگلا از هم افتراق داده می‌شوند.

محیط لووین اشتاین-جانسن (Lowenstein-Jensen (LJ) Medium): این محیط برای جداسازی مایکوباکتریوم‌ها استفاده می‌شود. حاوی گلیسرول، پودر

سیب‌زمینی (Potato Flour) و تخم مرغ‌های کامل منعقد شده (coagulated whole eggs) (برای جامد کردن محیط) می‌باشد. مالاشیت گرین (Malachite Green) جهت مهار باکتری‌های گرم مثبت اضافه می‌گردد.

میدل بروک آگار (Middlebrook agar): این محیط آگار نیز برای جداسازی مایکوباکتریوم‌ها استفاده می‌شود و حاوی مواد مغذی مورد نیاز برای رشد این باکتری (یعنی نمک‌ها، ویتامین‌ها، اسید اولئیک (Oleic Acid)، آلبومین (Albumin)، کاتالاز (Catalase)، گلیسرول (Glycerol) و گلوگز) و مالاشیت گرین جهت مهار رشد باکتری‌های گرم مثبت می‌باشد. در مقایسه با محیط LJ، این محیط با استفاده از آگار جامد می‌شود.

کروم آگار (CHROMagar): یک محیط انتخابی، افتراقی است که برای جداسازی و شناسایی انواعی از باکتری‌ها (مانند استافیلوکوکوس اورئوس، باکتری‌های روده‌ای) و مخمرها به کار می‌رود. مثالی از طراحی این محیط‌ها موردی است که برای گونه‌های کاندیدا تولید شده است. این محیط حاوی کلرامفنیکل جهت مهار رشد باکتری‌ها و مخلوطی از سوبستراهای کروموژنیک اختصاصی می‌باشد. گونه‌های مختلف کاندیدا آنزیم‌هایی دارند که می‌توانند از یک یا تعداد بیشتری از این سوبستراها استفاده کرده و ترکیبات رنگی آزاد کنند و کلونی‌های رنگی ایجاد نمایند. بنابراین کاندیدا آلبیکنس کلونی سبز، کاندیدا تروپیکالیس کلونی ارغوانی و کاندیدا کروزی کلونی صورتی ایجاد می‌کند.

آگار کپک مهاری (Inhibitory Mold Agar): این محیط یک فرمولاسیون غنی شده انتخابی است که برای جداسازی قارچ‌های پاتوژن از درماتوفیت‌ها بکار می‌رود. کلرامفنیکل برای مهار رشد باکتری‌های آلوده‌کننده به محیط اضافه شده است.

محیط‌های اختصاصی (Specialized Media)

انواع زیادی از محیط‌های اختصاصی برای شناسایی ارگانیسم‌های خاص ساخته شده‌اند که این ارگانیسم‌ها ممکن است سخت رشد باشند یا در مخلوطی از ارگانیسم‌های دیگر حضور داشته باشد. محیط‌های مورد استفاده رایجتر مورد استفاده در این کتاب در فصل‌های مربوط به هر ارگانیسم توضیح داده شده است.

کشت سلول (Cell Culture)

برخی باکتری‌ها و تمام ویروس‌ها میکروب‌های درون سلولی اجباری (strict intracellular microbes) هستند و این بدان معنی است که این میکروب‌ها فقط در درون سلول‌های زنده می‌توانند رشد کنند. در سال ۱۹۴۹ جون فرانکلین اندرز (Enders) روشی را برای کشت دادن سلول‌های پستانداران جهت جداسازی پولیو ویروس شرح داد. این روش برای رشد اغلب ارگانیسم‌های درون سلولی اجباری بکار برده شد. کشت‌های سلولی یا می‌توانند به صورت رشد و تقسیم سلول‌ها روی یک سطح باشند (یعنی سلول تک‌لایه) یا به صورت رشد معلق شده در مایع باشد. برخی از کشت‌های سلولی به خوبی پایدار هستند و می‌توان آن‌ها را به مدت نامعینی نگهداری کرد. این کشت‌ها معمولاً به صورت تجاری در دسترس می‌باشند. سایر محیط‌های کشت باید بلافاصله قبل از اینکه با باکتری یا ویروس عفونی شوند آماده شوند و نمی‌توان آن‌ها را در آزمایشگاه برای بیشتر از چند سیکل تقسیم (کشت‌های سلولی اولیه) نگهداری کرد. ورود به درون سلول مرتباً به وسیله وجود رسپتورهای اختصاصی تنظیم می‌شود، بنابراین، توانایی افتراقی در آلوده کردن رده‌های سلولی خاص می‌تواند برای شناسایی باکتری‌ها و ویروس‌ها مورد استفاده قرار گیرد. اطلاعات تکمیلی راجع به استفاده از کشت‌های سلولی در فصل‌های بعد آورده شده است.

سؤال‌ها

۱. اهداف استفاده از میکروسکوپ زمینه روشن، دارک فیلد، فازکنتراست، فلورسنت و الکترونی را توضیح داده و مثالی بزنید که در آن هر روش شرح داده شود؟

۲. مثال‌هایی برای بررسی مستقیم میکروسکوپی، رنگ‌آمیزی افتراقی، رنگ‌آمیزی اسید فست و رنگ‌آمیزی فلورسنت بزنید؟

۳. سه فاکتور که بر موفقیت کشت اثر می‌گذارند نام ببرید.

۴. سه مثال برای محیط‌های غنی شده غیر انتخابی بیاورید.

۵. سه مثال برای محیط‌های انتخابی، افتراقی بزنید.

پاسخ‌ها

۱. در **میکروسکوپ نوری**، نور مرئی از کندانسور و سپس شیئی که قرار است دیده شود، عبور می‌کند. در نهایت از یک سری لنزها عبور کرده و تصویر بزرگ می‌شود. این روش شایع‌ترین تکنیک مورد استفاده برای بررسی نمونه‌هایی است که روی اسلاید شیشه‌ای قرار می‌گیرند. در **میکروسکوپ دارک فیلد**، از همان لنزهایی استفاده می‌شود که در میکروسکوپ نوری استفاده می‌شود ولی در میکروسکوپ دارک فیلد یک کندانسور خاص وجود دارد که با زاویه حاده قرار گرفته است که باعث می‌شود زمینه تاریک و شیء مورد نظر روشن دیده شود. از این میکروسکوپ برای دیدن باکتری‌های بسیار باریک (مانند ترپونما پالیدوم) استفاده می‌شود. **میکروسکوپ فازکنتراست**، اجسام را به وسیله عبور پرتوهای موازی نور نشان می‌دهد. این پرتوها از فازهای مرتبط با هم خارج می‌شوند و بدین ترتیب اجازه دیدن تصاویر سه بعدی را می‌دهد و برای دیدن ساختارهای درونی مفید است. در **میکروسکوپ فلورسنت** برای نشان دادن تصویر از لامپ‌های بخار جیوه، زنون و هالوژن با فشار بالا به منظور حذف طول موج‌های کوتاه استفاده می‌شود. یک سری از فیلترها برای مهار گرما و نور مادون قرمز و انتخاب طول موج نور مناسب (مانند لژیونلا) و ارگانیسم‌هایی که با رنگ‌های فلورسنت رنگ شده‌اند (مانند مایکوباکتریوم) مفید است.

۲. روش‌های بررسی مستقیم آزمایشگاهی شامل معلق کردن نمونه در آب (مانند گسترش مرطوب برای قارچ‌ها) و یا استفاده از رنگ‌های متضاد (مانند لاکتوفنول کاتن بلو برای قارچ‌ها یا ید برای انگل‌ها) می‌باشد. رنگ‌های افتراقی برای ردیابی باکتری‌ها (مانند رنگ‌آمیزی گرم و اسید فست)، انگل‌ها (مانند رنگ‌آمیزی تری‌کروم و هماتوکسیلین آهن) و پاتوژن‌های انتقال‌یابنده از طریق خون (مانند گیسما برای بورلیا و پلاسمودیوم) به کار می‌رود. روش‌های متنوع رنگ‌آمیزی اسید فست وجود دارد (مانند زیل نلسون، کینیون و فلوروکروم) که برای ردیابی باکتری‌ها (مایکوباکتریوم، نوکاردیا و رودوکوکوس) و انگل‌ها (کریپتوسپوریدیوم، سیکلوسپورا و ایزوسپورا) به کار می‌رود. رنگ‌های فلورسنت معمولاً برای ردیابی قارچ‌ها (رنگ کالکوفلور سفید) و ارگانیسم‌های اسید فست (رنگ اورامین رودامین) استفاده می‌شود.

۳. بیولوژی ارگانیسم (اینکه آیا ارگانیسم نیازهای رشد ویژه‌ای دارند یا اینکه به افزودنی‌ها و فاکتورهای رشد نیاز دارند یا خیر)، محل عفونت (آیا می‌توان از محل عفونت نمونه‌برداری کرد یا خیر)، پاسخ ایمنی میزبان به عفونت (اینکه آیا ارگانیسم به وسیله پاسخ ایمنی میزبان غیرفعال می‌شود و یا از بین می‌رود)، کیفیت محیط کشت.

۴. بلادآگار، شکلات آگار، تایوگلیکولات براث.

۵. مک‌کانکی آگار، مانیتول سالت آگار، گزیلوز لیزین دئوکسی کولات آگار

فصل ۵ تشخیص مولکولی

شـبیه مدارکی که در صحنه یک جنایت باقی می‌ماند DNA (دزوکسی ریبونوکلئیک اسید) و RNA (ریبونوکلئیک اسـید) یا پروتئین‌های یک عامل عفونی در نمونه کلینیکی می‌توانـد جهت کمک در شناسـایی آن عامل به کار برده شوند. در موارد زیادی عامل عفونی را حتی اگر نتوان توسط روش‌های ایمونولوژیکی جداسـازی و شناسایی نمود ولی توسـط این روش می‌توان آن‌ها را ردیابی و شناسایی کرد. علاوه بر این تکنیک‌های ملکولی از قبیل توالی یابی اسید نوکلئیک و آنالیز پروتئینی توسـط اسـپکترومتری جرمی به سـرعت جایگزین روش‌های قدیمی از قبیل تست‌های بیوشیمیایی، جهت شناسایی باکتری‌ها و قارچ‌های جدا شده در کشت می‌شوند.

موضـوع اصلـی در این فصل معمـولا در کتاب‌های مفهومی ارایه شـده اسـت بنابراین این فصل فقط مروری اجمالی بر روش‌ها و کاربردهای تشخیص‌های ملکولی دارد. روش‌ها از تکنیک‌ها برای شناسـایی اسـیدهای نوکلئیک میکروبی و پروتئین‌ها یا تشـخیص میکروب‌ها اسـتفاده می‌کننـد. شناسـایی میکروب‌ها (ویروس‌هـا، باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها) عمدتا به صورت مسـتقیم با نمونه‌های بالینی انجام می‌شـود در حالی که شناسـایی و تشخیص می‌تواند از نمونه‌های بالینی یا ارگانیسم جدا شده در کشت باشد.

مثال‌هایی در استفاده تست‌های تشخیصی ملکولی در جدول ۱-۵ خلاصه شده‌اند.

پروب‌های غیر تکثیر شده اسید نوکلئیک

اولیگـو نوکلئوتیدهای DNA یـا RNA (معمولاً طول آن کمتر از ۵۰ نوکلئوتید اسـت) نشاندار شده با ملکول‌های سیگنال گزارشگر که به توالی‌های اسید نوکلئیک میکروبی مکمل خاص متصل می‌شـود تا ارگانیسم را در نمونه بالینی شناسایی کند یا برای شناسایی ارگانیسم جدا شده در کشت اسـتفاده می‌شود. تعداد زیادی توالی هدف این پروب‌ها باید وجود داشته باشـند تا مفید واقع شوند. معمولا این‌ها برای شناسایی مسـتقیم ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی استفاده نمی‌شـوند زیرا حساسیت تسـت خیلی پایین است (یعنی ارگانیسم‌های بسیار اندکی برای شناسایی واقعی وجود دارند). از این رو آن‌ها می‌توانند برای شناسـایی ارگانیسم‌های جدا شده در کشت از قبیل مایکو باکتریوم‌ها، قارچ‌های دو شکلی و ویروس‌ها استفاده شـوند زیرا تعداد زیادی از ارگانیسم‌ها وجود خواهند داشت. استفاده دیگر پروب‌های ملکولی برای شناسایی توالی‌های خاص تکثیر یافته توسط روش‌هایی که در این فصل لیست شده‌اند می‌باشد.

روش‌های تکثیر اسید نوکلئیک

هم اکنون روش‌های تکثیر اسید نوکلئیک (NAA) به طور وسیع در آزمایشگاه‌های بالینی برای شناسایی مستقیم پاتوژن‌ها در نمونه‌های بالینی اسـتفاده می‌شوند. انواعی از روش‌های NAA توسـعه پیدا کرده‌اند اما تنها چهار روشی که به طور متداول اسـتفاده می‌شوند در این جا شرح داده خواهند شد: واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)، اصلاحات PCR، تکثیر به واسـطه نسـخه بـرداری (TMA)، تکثیر جایگزین رشته (SDA)، و تکثیر به واسطه لوپ (LAMP).

واکنش زنجیره‌ای پلی مراز

DNA پلی مراز جهت سـنتز توالی اختصاصی DNA میکروبی (توالی هدف) اسـتفاده می‌شود. دو پرایمر اولیگو نوکلئوتیدی به رشـته DNA دو رشـته‌ای متصل شده و با القـای توالی مکمـل DNA توالی‌یابی صـورت می‌گیرد. تکثیر به وسـیله گرم کردن DNA به منظور باز نمودن دو

جدول ۱-۵ مثال‌هایی از کاربردهای تست‌های تشخیصی ملکولی

تست	آزمایش ملکولی	تشخیص جایگزین
تست‌های HAI	MRSA,MSSA	کشت حساس‌تر است اما آهسته‌تر می‌باشد.
	کلستریدیوم دیسیل	ایمونواسی پیشنهاد می‌شود اما غیر حساس است، تست معکوس انتخابی است.
	باکتری‌های گرم منفی مقاوم به کارباپنم	کشت حساس‌تر است اما آهسته‌تر می‌باشد.
تست‌های سلامت باروری	کلامیدما تراکوماتیس	کشت بافت یا سرولوژی، تست ملکولی انتخابی است.
	نایسریا گونوره	کشت، تست ملکولی انتخابی است.
	تریکوموناس واژینالیس	کشت یا میکروسکوپی، تست ملکولی انتخابی است.
	استرپتوکوک گروه B	کشت، تست ملکولی انتخابی است.
	واژینیت باکتریایی	میکروسکوپی، تست ملکولی انتخابی است.
پنل‌های مولتی پلکس ملکولی	عفونت‌های تنفسی (باکتری‌ها، ویروس‌ها)	کشت یا ایمونواسی برای ویروس‌ها و باکتری‌های خاص، برای اغلب عوامل تست ملکولی انتخابی است.
	عفونت‌های روده‌ای (باکتری‌ها، ویروس‌ها، انگل‌ها)	کشت یا ایمونواسی‌ها برای باکتری‌های خاص، ایمونواسی برای ویروس‌های خاص، تست ملکولی برای اغلب عوامل انتخابی است.
	کشت خون مثبت (باکتری‌ها، مخمرها)	ID سریع توسط MALDI، تست‌های ملکولی تکمیل کننده کشت هستند (به جایگزین)
	مننژیت (باکتری‌ها، ویروس‌ها)	برای ویروس‌ها جایگزینی وجود ندارد، تکمیل کننده کشت در باکتری‌ها است. (نه جایگزین)
تست‌های ویروسی بر پایه خون	HIV	ایمونواسی، تست ملکولی انتخابی است.
	ویروس‌های هپاتیت (C,B,A)	ایمونواسی، تست ملکولی انتخابی است.
	HPV	سایتولوژی، تست ملکولی انتخابی است.
	ویروس‌های طبقه بندی نشده	تست ملکولی انتخابی است.
تست‌های طبقه‌بندی نشده	مایکوباستریوم توبرکلوزیس	کشت و یا میکروسکوپی
	استرپتوکوک گروه A	جایگزین‌های ایمونواسی‌ها یا کشت

HAI، عفونت اکتسابی از بیمارستان؛ HIV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ HPV، ویروس پاپیلومای انسانی؛ Matrix-assisted Laser Desorption Ionization، MSSA، استافیلوکوک اورئوس حساس به متی‌سیلین؛ MRSA؛ استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین.

رشته DNA اتفاق می‌افتد، سرد کردن واکنش به پرایمر اجازه می‌دهد که به دو رشته DNA متصل شوند، سپس طویل نمودن توالی‌ها از پرایمرها به وسیله آنزیم DNA پلی‌مراز ایجاد می‌شود. این چرخه گرم کردن، سرد کردن و پلی‌میرازسیون از طریق تعدادی سیکل پیش می‌رود. در هر لحظه به صورت بالقوه تعداد کپی‌های DNA هدف در حال افزایش است (شکل ۱-۵). PCR متداول‌ترین تکنیک NAA است که در آزمایشگاه‌های بالینی برای شناسایی پاتوژن‌ها در نمونه‌های بالینی استفاده می‌شود. هم‌چنین تعدادی انواع PCR وجود دارد. PCR ترانس کریپتاز معکوس (RT-PCR) برای تکثیر RNA اهداف توسعه پیدا کرده است. Nested PCR حساسیت PCR را با انجام دو واکنش تکثیر متوالی با استفاده از دو جفت پرایمر و واکنش‌های PCR افزایش می‌دهد. اولین جفت پرایمرهای تکثیر PCR مرسوم استفاده می‌شود. دومین جفت پرایمر یک توالی داخلی از محصول واکنش اول را تکثیر می‌دهد. این فرایند حساسیت و اختصاصیت تکثیر PCR را افزایش می‌دهد. **مولتی پلکس PCR** از چندین جفت پرایمر برای

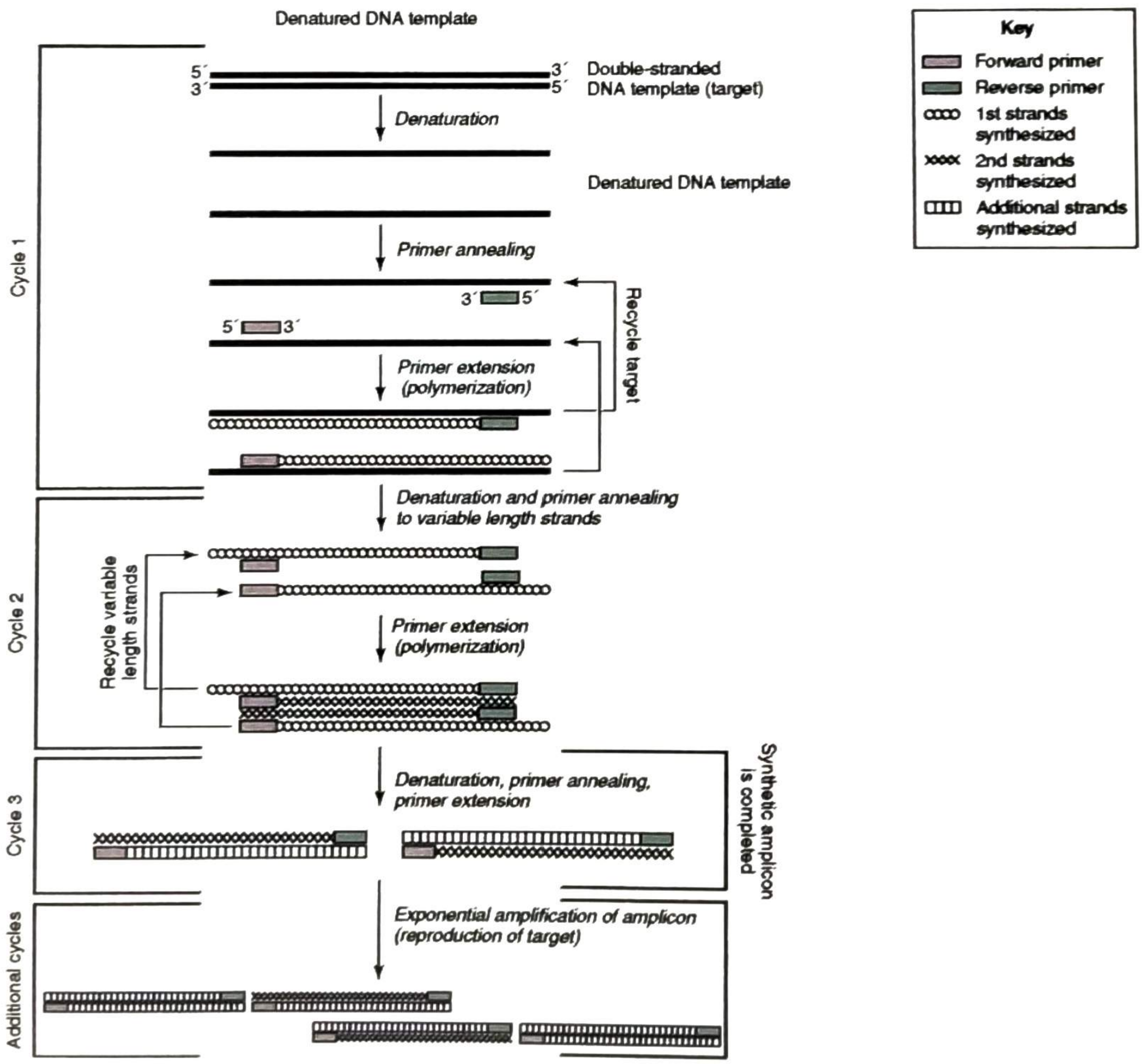
تکثیر چندین هدف ژنی به صورت همزمان استفاده می‌کند. Real- time PCR امکان تکثیر تولی اسید نوکلئیک هدف و امکان شناسایی همزمان محصول تکثیر را فراهم ساخته و زمان شناسایی واکنش مثبت را کاهش می‌دهد.

تکثیر به واسطه رونویسی

TMA یک روش ایزوترمال تکثیر RNA است (در یک دمای ثابت انجام می‌شود). RNA هدف به DNA مکمل (CDNA) نسخه‌برداری و سپس کپی‌های RNA با استفاده از RNA پلی مراز نسخه برداری می‌شود (شکل ۲-۵). مزیت‌های TMA شامل کنتیک‌های سریع، عدم نیاز به گرم کردن و سرد کردن با استفاده از ترموسایکلر، عدم نیاز به دناچوره شدن RNA تک رشته‌ای محصول قبل از شناسایی می‌باشند. عیب این تکنیک آن است که با اهداف DNA عملکرد نسبتاً ضعیفی دارد.

تکثیر جایگزین رشته

SDA یک روش تکثیر ایزوترمال برای شناسایی توالی‌های اختصاصی RNA و DNA است (شکل ۳-۵). DNA هدف دو رشته‌ای (یا هیبرید DNA - RNA) دناچوره شده و سپس به دو جهت پرایمر هیبرید می‌شود. جفت پرایمر تکثیر در '۵ توالی هدف هیبرید می‌شود. و دارای یک توالی اندونوکلئاز محدود می‌باشد. جفت پرایمر دوم فقط به خارج از انتهای '۳ توالی هدف متصل می‌گردد. توالی‌های مکمل به صورت همزمان طویل می‌شوند و کپی‌های دو رشته‌ای از توالی هدف اندونوکلئاز یک برش

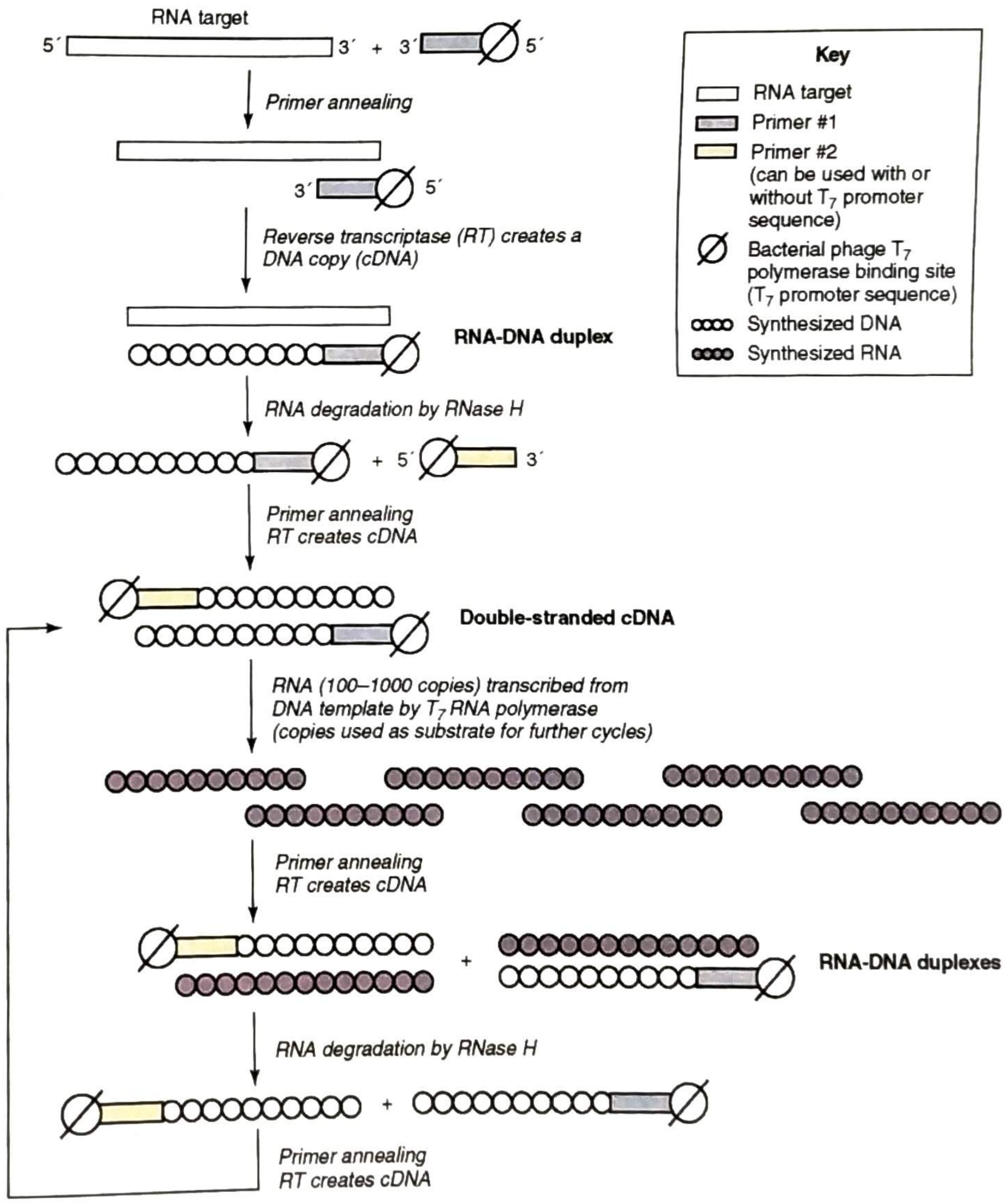


شکل ۱-۵ تکثیر هدف واکنش زنجیره‌ای پلی مراز

در انتهای '۵ ایجاد می‌کند. تکثیر هدف اتفاق می‌افتد و سپس DNA پلی مراز به محل برش متصل شده و رشته جدید را سنتز می‌کند در حالی که رشته پایین دست، جابجا می‌شود. تکرارهای این فرایند تکثیر بالقوه توالی هدف را سبب می‌شود این تکثیر ایزوترمال حساسیت بسیار بالایی دارد اما هیبریداسیون پرایمر غیر اختصاصی می‌تواند در مخلوط کمپلکس ارگانیسم‌ها رخ دهد.

تکثیر به واسطه حلقه

LAMP نوعی ایزوترمال از SDA بوده که با استفاده از چهار تا شش جفت پرایمر توالی DNA و RNA هدف تکثیر می‌یابند محصولات تکثیر داده شده به وسیله اندازه‌گیری کدورت رسوب منیزیوم پیروفسفات تولید شده در طی واکنش تکثیر به صورت همزمان ارزیابی می‌شود. این روش تکثیر به ویژه جذاب است زیرا سریع بوده و نیاز به تجهیزات گران قیمت می‌باشد.



شکل ۲-۵ تکثیر هدف بر پایه رونویسی

آنالیز اسید نوکلئیک

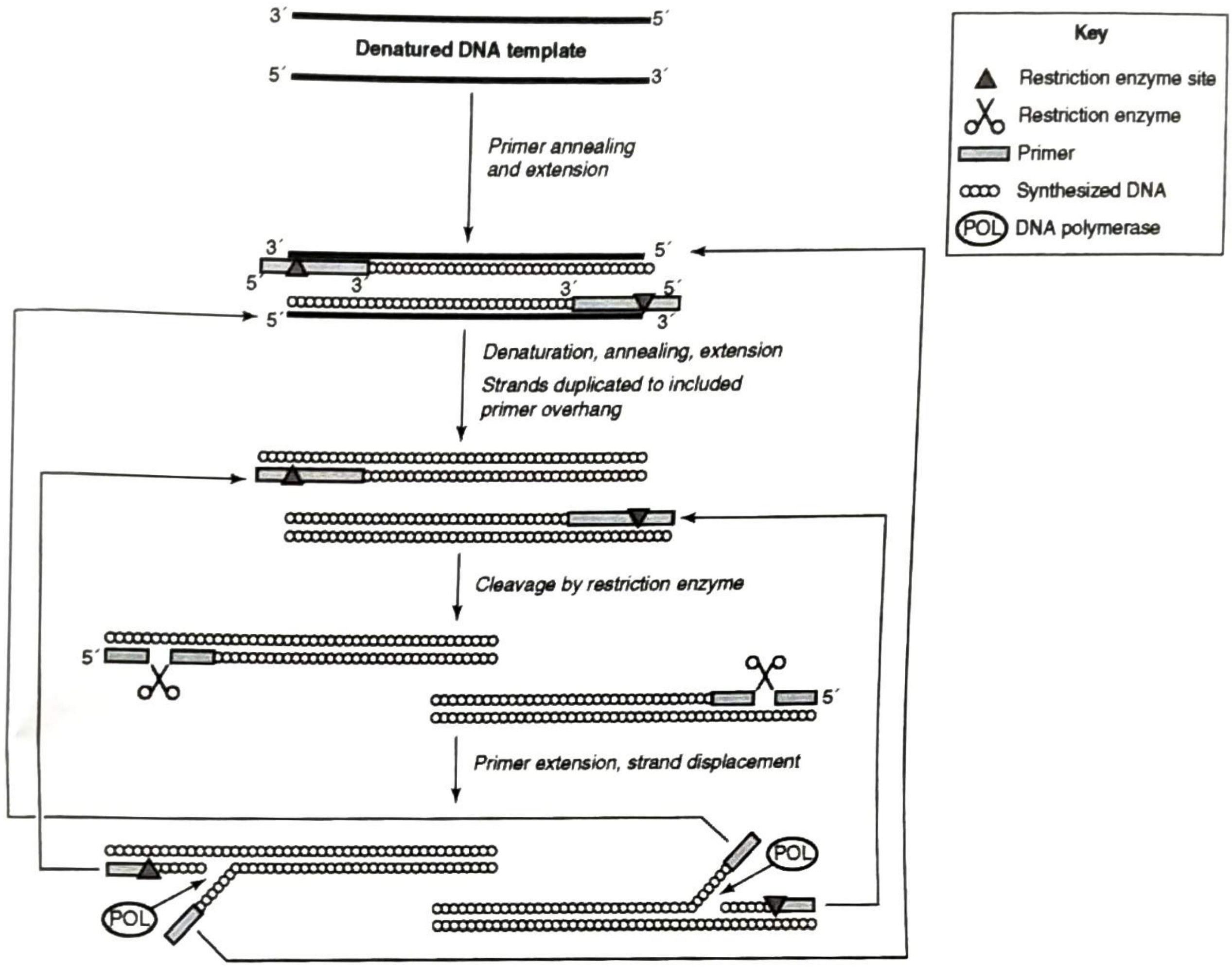
بسیار شـبیه حروف، کلمات، جملات و پاراگراف‌های یک کتاب؛ توالی‌های اسیدهای نوکلئیک در DNA و RNA داسـتانی درباره توانایی‌های ژنتیکی ارگانیسـم جدا شده می‌گویند. در بالاترین سطح توالی DNA یا RNA می‌تواند انتخاب شده که برای شناسـایی ارگانیسم در سطح جنس یا گونه یا مشـخص کردن ژن کد کننده مارکر بیماریزا یا مقاومت آنتی بیوتیکی اسـتفاده می‌شود. در سطح عمیق‌تر توالی‌های DNA می‌تواند برای ساب تایپ کردن ارگانیسم برای اهداف اپیدمیولوژیک اسـتفاده شـود. در این بخش متداول‌ترین تکنیک‌های مورد اسـتفاده برای شناسـایی و ساب تایپ کردن اپیدمیولوژیک ارگانیسم‌ها مورد بحث قرار گرفته اند.

توالی یابی اسیدنوکلئیک

توالی یابی می‌تواند بـه توالی‌یابی هدف دار که در آن یک ناحیه اختصاصی DNA یا RAN توالی‌یابی می‌شـود و توالی‌یابی تمام ژنوم (WGS) کـه در آن ژنوم میکروبی توالی‌یابی می‌شود دسته بندی می‌گردد. توالی یابی هدف‌دار عمدتا برای شناسـایی ارگانیسم یا شناسایی ژن بیماریزایی یـا ژن مقاومت آنتی‌بیوتیکی اسـتفاده می‌گـردد در حالی که WGS برای سـاب تایپینگ یا ژنوتایپینگ ارگانیسم‌ها اسـتفاده می‌شـود. توالی یابی ژن‌هـای RNA ریبوزومی روش متداول برای شناسـایی قطعـی باکتری‌ها و قارچ‌ها می‌باشـد زیرا پروتئین‌های این ژن‌ها بسیار محافظت شده هسـتند و برای شناسایی در سـطح جنس مفید می‌باشند در حالـی که سـایر توالی‌های ژن‌هـای RNA ریبوزومی اختصاصی گونه هستند. همین طور مقایسه توالی‌های ژنوم باکتری‌های فرد روشـی متداول برای دسـتیابی به میزان وابسـتگی اسـت. با هر تکثیر یک یا تعداد بیشتری جهش در ژنوم‌هـای دودمان باکتریایی اتفـاق می‌افتد. از این رو جهش‌های بیشتر (پلی‌مورفیسـم تک نوکلئوتید [SNPs]) کـه در ژنوم‌ها دیده می‌شـود و دارای ارتباط دوری با هم هستند در واقع دو ارگانیسـم مختلف می‌باشند. این روش استاندارد برای تحقیقات طغیان‌های عفونی می‌باشد. از این رو حتی بـا وجودی که یک فرایند WGS شـامل قطعات اسیدنوکلئیک طویل و سپس گردهمایی در قالب ژنوم‌های کامل در سـال‌های اخیر نسبتا سـاده و ارزان می‌باشد اما اغلب آزمایشگاه‌ها هنوز از تجربه‌های تکنیکی برای استفاده از این ابزارها برخوردار نیسـتند. بدین ترتیب انواعی از سایر روش‌ها برای دسـته‌بندی اپیدمیولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرند که متداول‌ترین روش مورد استفاده در این‌جا شرح داده شده است.

پلی‌مورفیسم طول قطعه برش داده شده

سویه‌های خاصی از میکروگارنیسم‌ها (عمدتا باکتری‌ها و ویروس‌ها) را می‌توان بر اسـاس قطعـات DNA تولید شـده در نتیجه شکسـته شـدن قطعه DNA به وسـیله اندونوکلئازهای بـرش دهنده اختصاصی (آنزیم‌های برش دهنـده) کـه توالی‌هـای اختصاصی DNA را شناسـایی می‌کنند افتراق داد. شکسته شدن نمونه‌های DNA مربوط به سـویه‌های مختلف توسط آنزیم اندونوکلئاز برش دهنده می‌تواند منجر به تولید قطعاتی با طول‌های بسـیار متفاوت شـود این الگوی قطعات DNA (پلی‌مورفیسم طول قطعه برش داده شـده [RFLP] برای تعیین ارتباط سـویه‌های مختلف بکار می‌رود (شکل ۴-۵). قطعات DNA با اندازه‌ها یا ساختارهای متفاوت را می‌توان به وسیله حرکت آن‌ها در طی الکتروفـورز در ژل آگارز یا ژل پلی‌آکریل آمید افتراق داد. قطعه DNA از میان یک ساختار شبیه به ماز ژل آگارز در سرعت‌های مختلف حرکت می‌کند که امکان جداسازی آن را فراهم می‌سازد. DNA را می‌توان با وسیله رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید مشـاهده نمود قطعات کوچکتر (کمتر از ۲۰۰۰۰ جفت بار) از قبیل قطعات پلاسـمیدهای باکتریایی یا ویروس‌ها را می‌توان توسـط روش‌های الکتروفورتیک نرمال جداسازی و افتراق داد. قطعات بزرگتر از قبیل قطعات مربوط به باکتری‌های کامل را می‌توان به وسـیله تکنیک الکتروفورتیک خاص تحت عنوان پالس فیدژل الکتروفورز جداسـازی کرد. روش این تکنیک شبیه به ژل الکتروفورز استاندارد اسـت به استثنا این که در این جا حرکت قطعات DNA در میـان ژل بـه صورت دوره‌ای تغییـر می‌کند. با انجام این روش قطعات بسیار بزرگ DNA می‌توانند (میان ژل حرکت کرده و بر اسـاس اندازه از هم جدا می‌شـوند. RFLP یـک روش پر زحمت بوده که قدرت تفکیک آن به



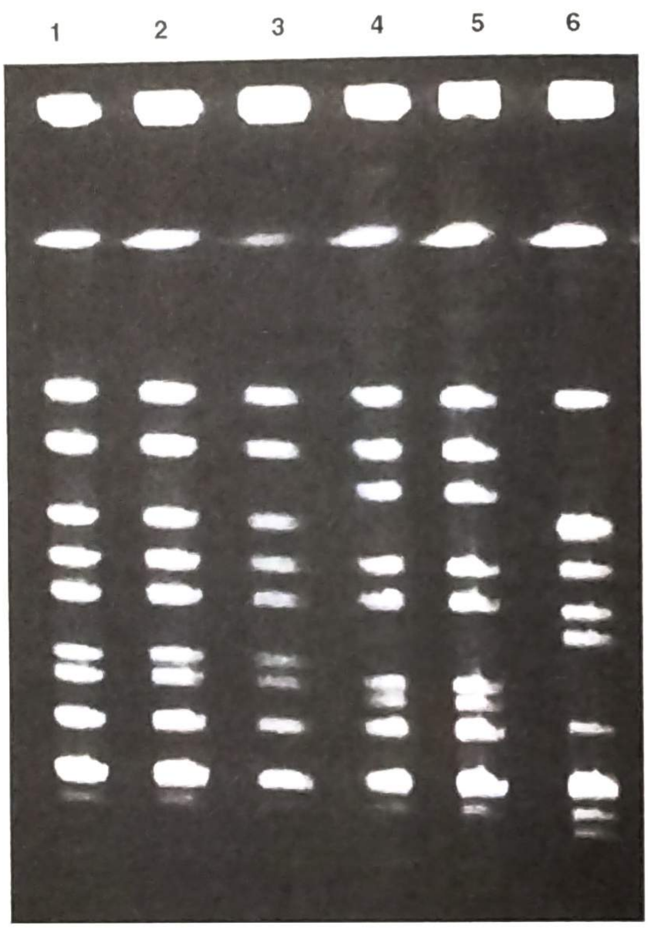
شکل ۳-۵. تکثیر هدف جایگزینی رشته

اندازه روش‌های آنالیز WGS و SNP نمی‌باشد از این رو احتمال دارد که این روش در دهه آینده از دور خارج شود و روش‌های توالی یابی به طور وسیع‌تری در آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی بالینی مقبولیت دارند.

آنالیز پروتئین

وسترن بلات

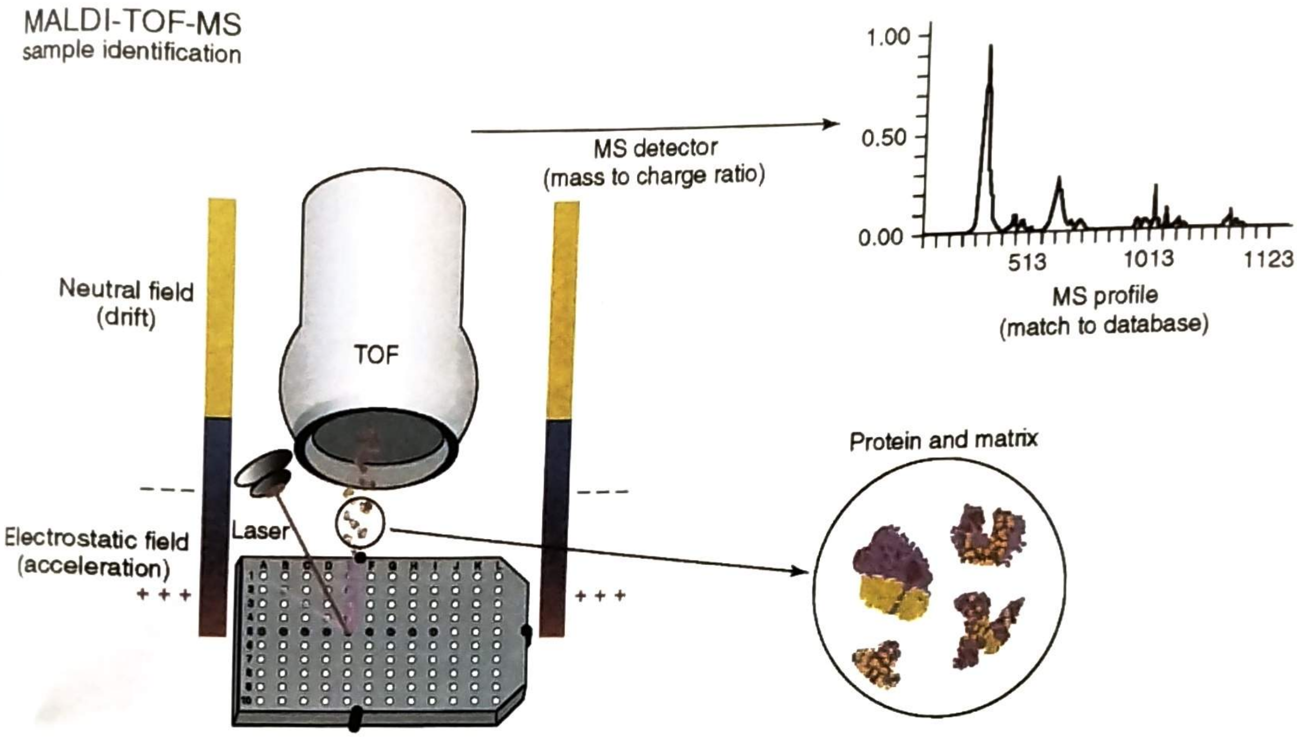
وسترن بلات یا پروتئینی ایمونوبلات تکنیکی است برای شناسایی پروتئین‌های میکروبی اختصاصی یا آنتی‌بادی‌های بیمار علیه پروتئین‌ها. این تکنیک نوعی از ساترن بلات است که توسط ادوین ساترن برای شناسایی DNA ارایه گردید و نوترون بلات برای شناسایی RNA توسعه پیدا کرده است. اگرچه این تکنیک برای اغلب ارگانیسم‌ها به وسیله دیگر تست‌های تشخیصی عفونی جایگزین شده است، اما هنوز برای بیماری‌هایی نظیر بیماری لایم، بیماری کروتز فلد جاکوب مرتبط با پریون و HIV استفاده می‌شود. در مورد بیماری لایم تست و سترن بلات برای تایید نتایج مثبت اولیه ایمونواسی استفاده می‌گردد. پروتئین‌های میکروبی (پروتئین‌های خالص شده یا پروتئین‌های سلول کامل) با یک عامل احیاء کننده قوی دناچوره شده و سپس بر اساس اندازه توسط الکتروفورز بر روی ژل پلی آکریل آمید جداسازی می‌شوند. سپس پروتئین‌ها به وسیله بلاتینگ به یک برگه نیتروسلولزی انتقال داده می‌شوند (برای جلوگیری از واکنش‌های غیر اختصاصی با پروتئین‌های شیر بلاک شده‌اند) و سپس با سرم بیمار پوشانده می‌شود. سپس از اتصال با آنتی‌بادی‌های بیمار نیتروسلولور شسته می‌شود و به منظور شناسایی آنتی‌بادی متصل شده به پروتئین‌های میکروبی اختصاصی رنگ آمیزی می‌شود. الگوی اتصال می‌تواند واکنش‌های اختصاصی با واکنش‌های غیر اختصاصی (یا منفی) را تفکیک نماید.



شکل ۴-۵. تفاوت پیل مورفیسم طول قطعه برش داده شده DNA از سویه‌های باکتریایی جدا شده توسط پاس فیلد ژل الکتروفورز. ردیف‌های شماره ۱ تا ۳ DNA شکسته شده باکتری‌ها توسط اندونوکلئاز برش دهنده SmaI را نشان می‌دهد که از دو عضو یک خانواده مبتلا به فاسیت نکروزان و پزشک آن‌ها (فارنژیت) جدا شده‌اند. ردیف‌های ۴ تا ۶ از سویه‌های استرپتوکوکوس پایوژنز غیر مرتبط می‌باشند.

Matrix- Assisted Laser Desorption/ Ionization-Time of Flignt

به ندرت یک تکنولوژی می‌تواند اساساً روش‌های تست تشخیصی که به خوبی ثبات پیدا کرده‌اند را تغییر دهد اما باید این دقیقاً همان چیزی است که اسپکترومتری جرمی -Matrix - Assisted loser Desorpton/ Inization Time of Flight (MALDI-TBF) انجام داده است. این تکنولوژی امروزه به طور وسیع برای شناسایی باکتری‌ها، مایکوباکتریوم‌ها، مخمرها و کپک‌ها استفاده می‌شود و جایگزین تست‌های بیوشیمی و مورفولوژیک که سنگ بنای میکروبیولوژی تشخیصی برای مدت بیش از ۱۰۰ سال بوده‌اند شده است. دلیل این ترانسفورماسیون آن است که تکنولوژی بسیار صحیح بوده، به لحاظ تکنیکی اجرای آن ساده است و هم چنین سریع و ارزان قیمت می‌باشد. کلونس‌های باکتریایی و مخمر از پلیت‌های کشت آگار برداشته می‌شوند سپس به یک پلیت هدف انتقال داده می‌شود، آن گاه با یک اسید ارگانیک قوی حل می‌شود (مثلاً اسید فرمیک)، سپس با یک ماتریکس جذب کننده اشعه ماوراء بنفش (UV) مخلوط شده و روی پلیت‌های هدف خشک می‌شود (شکل ۵-۵). آماده‌سازی‌ها خشک شده در معرض پالس‌های اشعه لیزر قرار می‌گیرند که در نتیجه آن انرژی از ماتریکس به ملکول‌های غیر فرار پروتئینی انتقال می‌یابد و همراه با دفع (حذف) پروتئین‌ها به داخل فاز گاز می‌باشد. ملکول‌های یونیزه شده به وسیله قدرت الکتریکی از طریق یک کانال نور به اسپکترومترجری شتاب می‌گیرند و جداسازی پروتئین‌ها به وسیله نسبت توده به جذب (Z; m/z به طور تیپیک یک است) تعیین می‌شود و پروتئین‌های کوچکتر خیلی سریع‌تر از پروتئین‌های بزرگتر حرکت می‌کند. پروفایل پروتئین‌ها با پروفایل ارگانیسم‌هایی که به خوبی شناسایی شده‌اند مقایسه می‌شود و امکان شناسایی اغلب ارگانیسم‌ها در سطح گونه یا زیر گونه را فراهم می‌سازد. استفاده از MALDI-TOF برای شناسایی سایکو باکتریوم‌ها و قارچ‌ها تنها به جبران اندکی پیچیده‌تر است در نتیجه شناسایی‌های بسیار صحیح در کمتر از یک ساعت اتفاق می‌افتد. انتخاب ماتریکس، بیومارکرهای اختصاصی که شناسایی می‌شوند را تحت تاثیر قرار می‌دهد (مثلاً پروتئین‌ها، فسفولیپیدها (لیپوپپتیدهای حلقوی) به طوری که آلفا- سیانو- ۴- هیدروکسی سینامیک اسید ترجیحا برای شناسایی بیومارکرهای پروتئین استفاده می‌شود. کل فرایند چند دقیقه زمان می‌برد و برابر با شناسایی ارگانیسم‌ها به وسیله توالی یابی صدها ژن می‌باشد زیرا تغییر در تنها یک اسید آمینه پروفایل پروتئینی را تغییر خواهد داد اخیراً کاربردهای MALDI-TOF برای شناسایی مارکرهای پروتئینی برای مقاومت آنتی‌بیوتیک و بیماریزایی و هم چنین شناسایی مستقیم برخی ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی توسعه پیدا کرده است.



شکل ۵-۵. شناسایی میکروارگانیسم به وسیله اسپکترومتری جرمی Matrix- Assisted Laser Desorption Ionization- time of flight (mALDI-TOF).

سؤال‌ها

کدام روش‌ها می‌تواند برای آنالیز مثال‌های ذکرشده استفاده شود و چرا آن روش باید استفاده گردد؟

۱. مقایسه باکتری‌های اصلی که در فلورنرمال یک فرد چاق و یک فرد لاغر وجود دارند.

۲. مقایسه باکتری‌های نرمال فلورایی که در ارتباط با آبسه‌های مزمن دهانی هستند.

۳. یک فرد ۳۷ ساله دارای علایم شبه آنفلوآنزاست که احتمالاً یک عفونت ویروسی است. برای شناسایی عامل این بیماری به نمونه شستشوی بینی نیاز است.

۴. کاربرد درمان ضد رتروویروس در یک فرد مبتلا به عفونت HIV می‌تواند از طریق بررسی تعداد ژنوم‌های ویروسی در خون فرد بررسی شود.

۵. یک پاپ اسمیر مشکوک به عفونت پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) وجود دارد - چگونه می‌توان HPV را شناسایی کرد.

۶. یک نوزاد با عارضه میکروسفالی به دنیا آمده است. شک بر روی CMV وجود دارد. ادرار، حاوی سلول‌هایی با مشخصات مورفولوژیکی عفونت CMV است. چگونه می‌توان عفونت CMV را تأیید کرد.

۷. مقاومت ضدویروسی و شدت بیماری برای هپاتیت C جداشده از یک فرد استفاده‌کننده از داروی تزریقی آنالیز شده است.

پاسخ‌ها

۱. ژن 16SrRNA توسط PCR و با استفاده از پرایمرهای عمومی (universal primers) که گروه بزرگی از باکتری‌ها را شناسایی می‌کنند تکثیر می‌یابد. سپس توالی اختصاصی در درون ژن تکثیر و توالی‌یابی می‌شود و بدین صورت باکتری و سویه آن مشخص می‌شود.

۲. ژن 16SrRNA توسط PCR و با استفاده از پرایمرهای عمومی (universal primers) که گروه بزرگی از باکتری‌ها را شناسایی می‌کنند تکثیر می‌یابد. سپس توالی اختصاصی در درون ژن تکثیر و توالی‌یابی می‌شود و بدین صورت باکتری و سویه آن مشخص می‌شود.

۳. RNA از نمونه جدا می‌شود و توسط ترانس کریپتاز معکوس به DNA تبدیل می‌شود و سپس تکثیر می‌یابد (RT-PCR). حضور توالی ویروس خاص سپس می‌تواند توسط PCR و با استفاده از پرایمر خاص ویروسی ردیابی شود.

۴. RT-PCR کمی می‌تواند برای مشخص کردن تعداد کپی‌های ژنوم به کار رود. اگر فرد به طور صحیح درمان را انجام دهد ژن‌های ویروسی مربوطه را می‌توان به منظور تعیین ماهیت موتانت مقاوم توالی‌یابی کرد.

۵. هیبریدیزاسیون درجا می‌تواند برای اثبات وجود HPV DNA در درون سلول‌های پاپ اسمیر به کار رود.

۶. هیبریدیزاسیون درجا می‌تواند برای اثبات وجود توالی‌های CMV DNA در درون سلول‌ها در ادرار به کار رود. PCR همچنین می‌تواند برای شناسایی توالی‌های ویروسی در ادرار یا خون نوزاد استفاده شود.

۷. توالی ژنوم ویروسی می‌تواند برای آنالیز RNA جداشده از خون توسط روش RT-PCR به کار رود. به منظور مشخص کردن اساس مقاومت، ژن‌های هدف اختصاصی می‌توانند متعاقباً تکثیر یابند و توالی‌یابی شوند.

فصل ۶ تشخیص سرولوژیکی

تکنیک‌های ایمونولوژی برای ردیابی، شناسایی و تعیین مقدار آنتی‌ژن در نمونه‌های بالینی و همچنین ارزیابی پاسخ آنتی‌بادی به عفونت و سابقه‌ای از برخورد فرد با عوامل عفونی بکار می‌روند. اختصاصیت واکنش آنتی‌ژن و آنتی‌بادی و حساسیت بسیاری از تکنیک‌های ایمونولوژیکی آن‌ها را به ابزارهای آزمایشگاهی قدرتمندی تبدیل کرده است (جدول ۱-۶). در اغلب موارد تکنیک مشابهی می‌تواند برای ارزیابی سنجش آنتی‌ژن و آنتی‌بادی بکار رود. از آنجایی که بسیاری از آزمون‌های سرولوژیک برای بدست آوردن نتایج مثبت و منفی طراحی شده‌اند میزان توانایی آنتی‌بادی به صورت یک تیتر به دست می‌آید. تیتر یک آنتی‌بادی بعنوان کمترین رقتی از نمونه که فعالیت قابل شناسایی را حفظ می‌کند تعریف می‌گردد.

آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به عنوان ابزارهای اختصاصی و حساس برای ردیابی، شناسایی و تعیین مقدار آنتی‌ژن از یک ویروس، باکتری، قارچ و یا انگل بکار روند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ممکن است از بیماران دوره نقاهت (مثلا آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی) بدست آیند و یا در حیوانات تهیه شوند. این آنتی‌بادی‌ها پلی کلونال (Polyclonal Antibodies) می‌باشند به این معنی که آن‌ها فرآورده‌های آنتی‌بادی هتروژنوس هستند که می‌توانند اپی توپ‌های بسیاری را روی یک آنتی‌ژن شناسایی کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (Monoclonal Antibodies) اپی توپ‌های منحصر بفرد را روی یک آنتی‌ژن شناسایی می‌نمایند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال جهت برخی آنتی‌ژن‌ها مخصوصا برای پروتئین‌های سطح سلول لنفوسیت به صورت تجاری در دسترس هستند.

توسعه تکنولوژی آنتی‌بادی مونوکلونال دانش ایمونولوژی را متحول کرد. برای مثال به علت اختصاصیت این آنتی‌بادی‌ها زیر مجموعه‌های لنفوسیتی (مثلاً T سل‌های CD4 و CD8) و آنتی‌ژن‌های سطح سلول لنفوسیت شناسایی شدند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال محصولات سلول‌های هیبرید هستند که به وسیله ادغام و کلون کردن سلول طحال از یک موش ایمن شده و سلول میلوما که هیبریدوما (Hybridoma) ایجاد می‌کند، تولید می‌شوند. میلوما (Myeloma) نامیرایی را برای سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی طحال فراهم می‌کند. هرکلون هیبریدوما کارخانه‌ای برای تولید مولکول آنتی‌بادی است و آنتی‌بادی مونوکلونالی تولید می‌نماید که فقط یک اپی توپ (Epitope) را شناسایی می‌کند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال همچنین می‌توانند از طریق مهندسی ژنتیک تهیه و دستکاری گردند و برای استفاده درمانی در انسان تطبیق داده شوند.

از مزیت آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (۱) اینکه اختصاصیت آن‌ها می‌تواند به یک اپی توپ منفرد روی یک آنتی‌ژن محدود شود و (۲) آن‌ها را می‌توان در مقیاس صنعتی فرآورده‌های کشت بافتی تهیه کرد. عیب بزرگ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال این است که آن‌ها اغلب خیلی اختصاصی هستند به طوری که یک آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای یک اپی توپ روی یک آنتی‌ژن ویروسی از یک سویه ممکن است نتواند سویه‌های مختلف از همان ویروس را شناسایی نماید.

روش‌های شناسایی

کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی می‌توانند مستقیماً به وسیله تکنیک‌های رسوب دهی (Precipitation Techniques) یا به وسیله نشان‌دار کردن آنتی‌بادی با یک رادیواکتیو، فلوروسنت یا پروب آنزیمی شناسایی شوند و یا

جدول ۱-۶. تکنیک‌های انتخاب شده ایمونولوژی

تکنیک	هدف	مثال‌های بالینی
ایمونودیفیوژن دوگانه اوشترلونی	شناسایی و مقایسه آنتی‌ژن و آنتی‌بادی	آنتی‌ژن و آنتی‌بادی قارچی
ایمونوفلورسانس	شناسایی و لوکالیزه شدن آنتی‌ژن	آنتی‌ژن ویروسی در بیوپسی (مانند هاری، ویروس هرپس سیمپلکس)
آنزیم ایمونواسی (Enzyme Immunoassay (EIA))	مشابه ایمونوفلورسانس	مشابه ایمونوفلورسانس
فلوسایتومتری ایمونوفلورسانس	آنالیز جمعیتی سلول‌های آنتی‌ژن مثبت	ایمونوفنوتایپینگ(Immunophenotyping)
ELISA	تعیین کمیت آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی	آنتی‌ژن ویروسی (روتاویروس)، آنتی‌بادی ضدویروسی (anti_HIV)
وسترن بلات (Western Blot)	شناسایی آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن	اثبات مثبت بودن سرم از نظر آنتی HIV
رادیوایمونواسی Radioimmunoassay (RIA)	مشابه الایزا	مشابه با الایزا
تثبیت کمپلمان (CF)	تعیین مقدار تیترآنتی‌بادی اختصاصی	آنتی‌بادی ویروسی، قارچی
مهار هماگلوتیناسیون	تیتر آنتی‌بادی ضدویروسی، سروتایپ سویه ویروس	سروکانورجن سویه آنفلوآنزا موجود، شناسایی آنفلونزا
آگلوتیناسیون لاتکس	شناسایی و تعیین مقدار آنتی‌ژن و آنتی‌بادی	فاکتور روماتوئید، آنتی‌ژن‌های قارچی، آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی

HIV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA.

EIA، آنزیم ایمنواسی؛ RIA، رادیو ایمنواسی

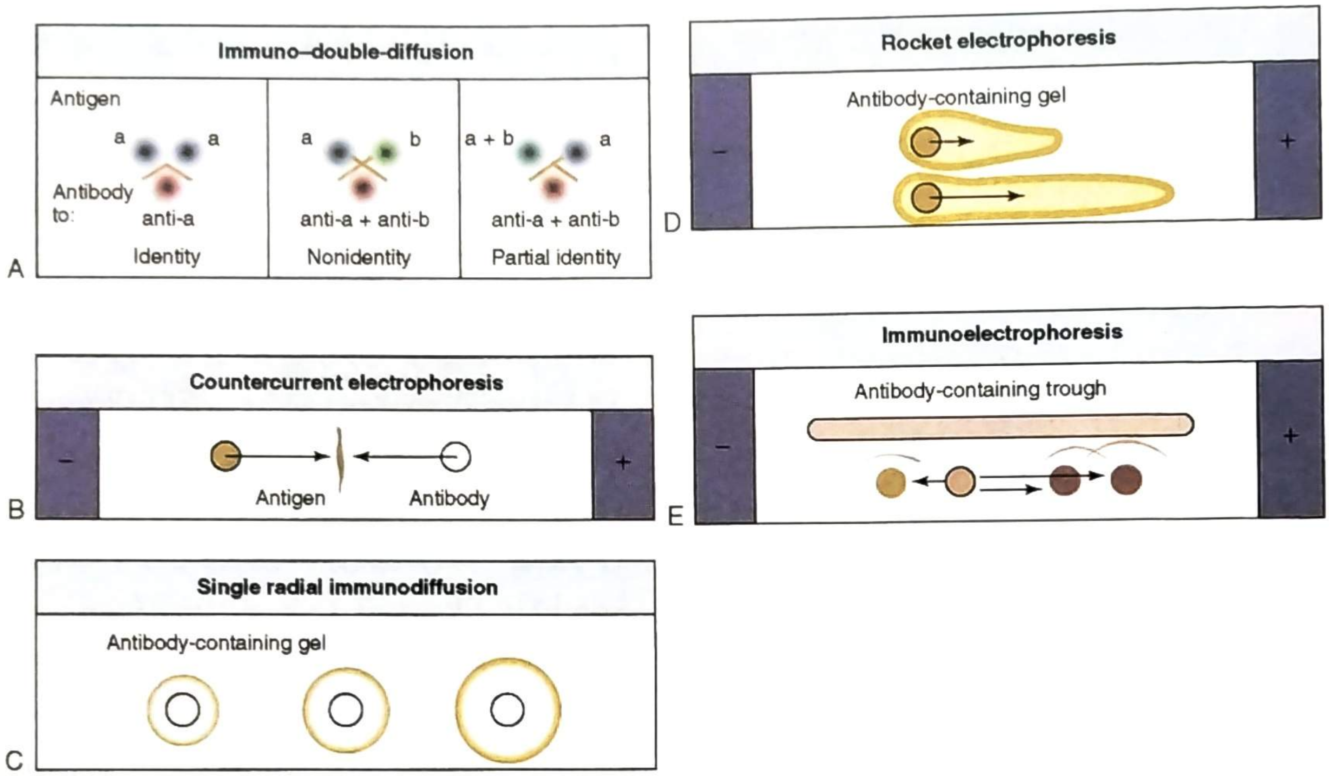
بصورت غیر مستقیم از طریق اندازه گیری واکنش، بر پایه آنتی‌بادی از قبیل تثبیت کمپلمان شناسایی گردند.

تکنیک‌های ایمونودیفیوژن و رسوب دهی

کمپلکس‌های آنتی‌بادی-آنتی‌ژن و واکنش متقاطع اختصاصی می‌توانند به وسیله تکنیک‌های ایمونوپرسیپیتاسیون تشخیص داده شوند. در یک طیف غلظتی محدود برای هردو آنتی‌ژن و آنتی‌بادی که تحت عنوان منطقه تعادل (Equivalence Zone) نامیده می‌شود آنتی‌بادی با آنتی‌ژن واکنش متقاطع می‌دهد و کمپلکسی تشکیل می‌شود که برای باقی ماندن در فاز محلول خیلی بزرگ بوده و بنابراین رسوب می‌کند. این تکنیک براساس ماهیت چند ظرفیتی مولکول‌های آنتی‌بادی (مثلا ایمونوگلوبولین G[Ig] دارای دو ناحیه (Domain) اتصال به آنتی‌ژن دارد) می‌باشد. کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی در غلظتی که نسبت‌های آنتی‌ژن به آنتی‌بادی بالا یا پایین غلظت تعادل باشد محلول هستند.

تکنیک‌های ایمونودیفیوژن مختلفی با استفاده از مفهوم تعادل برای تعیین شناسایی یک آنتی‌ژن یا حضور آنتی‌بادی ساخته شده‌اند (شکل ۱-۶). ایمونودیفیوژن تک شعاعی (Single Radial Immunodiffusion) می‌تواند برای شناسایی و تعیین مقدار یک آنتی‌ژن بکار رود. در این تکنیک آنتی‌ژن در داخل چاهکی قرار می‌گیرد و اجازه داده می‌شود تا در آگار حاوی آنتی‌بادی (Antibody-containing Agar) منتشر شود. هرچه غلظت آنتی‌ژن بیشتر باشد به فاصله دورتری منتشر می‌شود و بعد از اینکه با آنتی‌بادی در آگار به تعادل رسید، به صورت حلقه‌ای اطراف چاهک رسوب می‌کند.

تکنیک ایمونودیفیوژن دوگانه اشترلونی (Ouchterlony Immuno-double-diffusion Technique) برای تعیین ارتباط آنتی‌ژن‌های مختلف همان طور که در شکل ۱-۶ نشان داده شده بکار می‌رود. در این تکنیک محلول‌های آنتی‌بادی و آنتی‌ژن در چاهک‌های جداگانه بریده شده در درون آگار قرار داده می‌شوند و به آنتی‌ژن و آنتی‌بادی اجازه داده می‌شود که به سوی هم انتشار یابند تا شیب غلظتی هر ماده ثابت شود. جایی که غلظت‌های آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به تعادل می‌رسند یک خط رسوبی قابل مشاهده، ایجاد می‌شود. براساس الگوی خطوط رسوبی این تکنیک همچنین می‌تواند برای تعیین اینکه آیا



شکل ۱-۶. آنالیز آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها به وسیله ایمونوپرسیپیتاسیون. پرسیپیتاسیون پروتئین در نقطه تعال رخ می‌دهد در مکانی که آنتی‌بادی چند ظرفیتی کمپلکس‌های بزرگی را با آنتی‌ژن تشکیل می‌دهند. A، ایمونودیفیوژن دوگانه اوشترلونی. آنتی‌ژن و آنتی‌بادی از چاهک‌ها منتشر می‌شوند، با یکدیگر برخورد می‌کنند و یک خط رسوبی تشکیل می‌شود. اگر آنتی‌ژن‌های مشابهی در مجاور چاهک‌ها قرار داده شـوند غلظت آنتی‌ژن بین آن‌ها دو برابر می‌شود و رسوب در این ناحیه رخ نمی‌دهد. اگر آنتی‌ژن‌های متفاوتی استفاده شود دو خط رسوبی متفاوت تولید می‌گردد. چنانکه در نمونه دو آنتی‌ژن وجود داشته باشد که شبیه نباشند، خط رسوبی فقط برای آنتی‌ژن کامل تشـکیل می‌شود. B، الکتروفورز کانترکارنت (Countercurrent). این روش شـبیه روش اوشترلونی است اما حرکت آنتی‌ژن به وسیله الکتروفورز آسـان می‌گردد. C، ایمونودیفیوژن تک شعاعی. این تکنیک با انتشار آنتی‌ژن به داخل ژل حاوی آنتی‌بادی صورت می‌گیرد. حلقه‌های رسـوبی دلالت به یک واکنش ایمنی دارد و ناحیه حلقه نشـان دهنده نسـبتی از غلظت آنتی‌ژن است. D، راکت الکتروفورز. آنتی‌ژن‌هـا از طریـق الکتروفورز در داخـل ژل آگاردار حاوی آنتی‌بادی پخش می‌شـوند. طول راکت دلالت بـر غلظت آنتی‌ژن دارد. E، ایمونوالکتروفورز. آنتی‌ژن را درون چاهکی قرار داده و توسـط الکتروفورز پخش می‌کنند. آنتی‌بادی در سراسر ژل قرار داده می‌شود و در صورت انتشار آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به طرف یکدیگر خطوط رسوبی تشکیل می‌شود.

نمونه‌ها شبیه، البته در برخی اپی توپ‌ها اما نه در همه آن‌ها مشترک‌اند (شناسـایی نسبی) یا متفاوت، بکار می‌رود. این تکنیک برای تشخیص آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های قارچی (مانند گونه‌های هیستوپلاسما، گونه‌های بلاستومایسس و کوکسیدیومایکوزیس) بکار می‌رود.

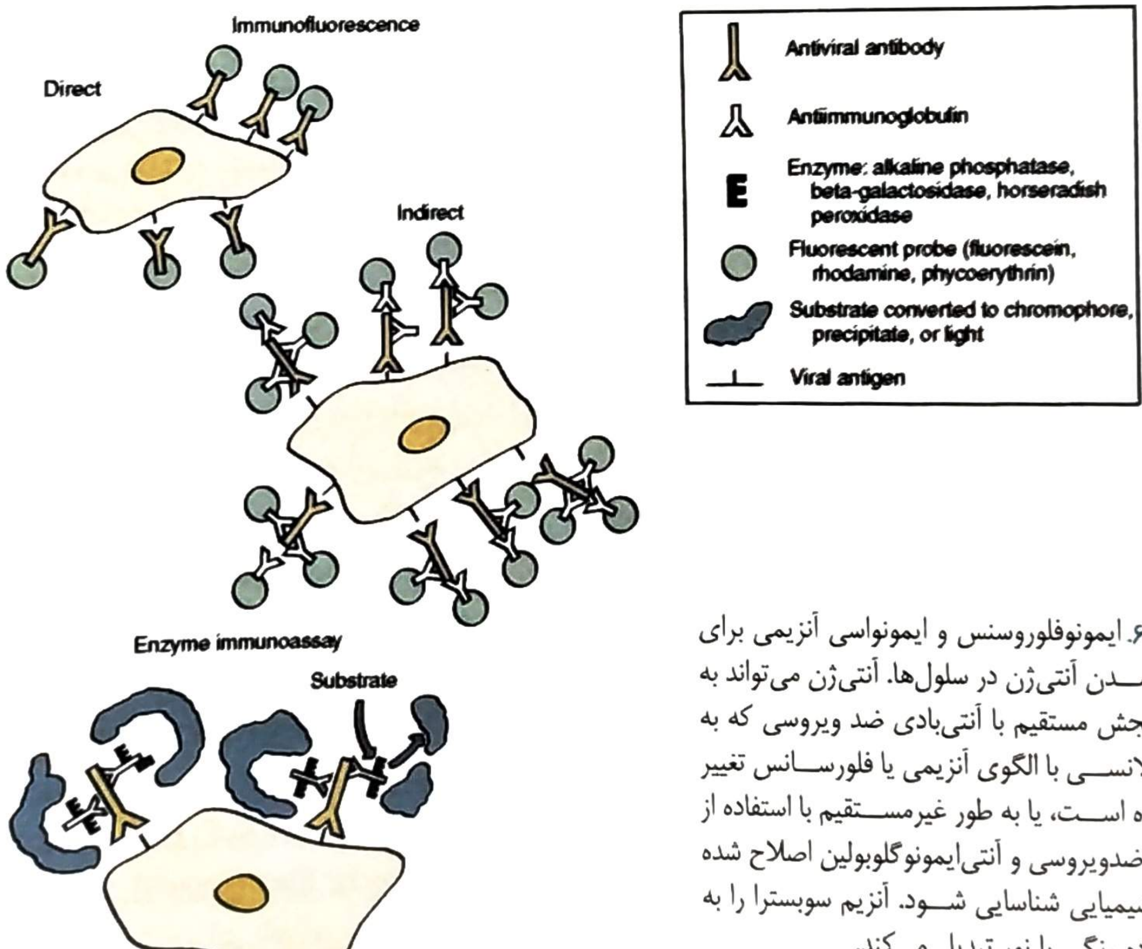
در سـایر تکنیک‌های ایمونودیفیـوژن آنتی‌ژن ممکن است به وسیله الکتروفورز در داخل آگار جدا شود و سپس با آنتی‌بادی (ایمونوالکتروفورز [Immunoelectrophoresis]) واکنش دهد، ممکن اسـت به وسیله روش‌های الکتروفورز آنتـی‌ژن را درون آگاری کـه حـاوی آنتی‌بـادی اسـت (راکت الکتروفورز [Rocket Electrophoreis]) وارد کنند و یا ممکن است آنتی‌ژن و آنتی‌بادی در چاهک‌های جداگانه قرار داده شوند و اجازه داده شود که به صورت الکتروفورتیک به سمت یکدیگر حرکت کنند (کانترکارنت ایمونوالکتروفورز [Countercurrent Immunoelectrophoresis]).

ایمونواسـی برای آنتی‌ژن مرتبط با سـلول (ایمونوهیستولوژی [Immunohistology])

آنتی‌ژن‌های سطح سـلول یا داخل سلول می‌توانند به وسـیله ایمونوفلورسـانس و آنزیم ایمونواسی (Enzyme Immunassay (EIA)) شناسایی شوند. در ایمونوفلورسانس مسـتقیم (Direct Immunofluorescence)، ملکـول فلورسـانس به صورت کـووالان به آنتی‌بادی می‌چسـبد (مثلاً آنتی‌بادی ضد ویروسـی خرگوش، نشـان دارشده با فلورسئین- ایزوتیوسیانات (Fluorescein-isothiocyanate

[FITC]). در ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (Immunofluorescence Indirect)، یک آنتی‌بادی فلورسانس ثانویه اختصاصی برای آنتی‌بادی اولیه (مثلاً آنتی‌بادی ضد خرگوشی بز نشان دار شده با فلورسئین-ایزوتیوسیانات) برای شناسایی آنتی‌بادی ضد ویروسی اولیه و محل آنتی‌ژن بکار می‌رود (شکل‌های ۲-۶ و ۳-۶). در EIA، آنزیمی مانند پراکسیداز ترب کوهی (Horseradish Peroxidase) یا آلکالین فسفاتاز (Alkaline Phosphatase) به آنتی‌بادی، کونژوگه می‌شود و برای شناسایی آنتی‌ژن، سوبسترا را به یک کروموفور تبدیل می‌کند. در روشی دیگر آنتی‌بادی تغییر یافته به وسیله اتصال ملکول بیوتین (Bioton) (نوعی ویتامین است) می‌تواند توسط میل اتصالی بالای ملکول‌های آویدین (Avidin) یا استرپتاویدین (Streptavidin) در یک نقطه قرار گیرد. مولکول فلوروسنت یا آنزیم به آویدین یا استرپتاویدین متصل می‌شود و اجازه شناسایی را می‌دهد. این تکنیک‌ها برای آنالیز نمونه‌های بیوپسی بافت سلول‌های خون و سلول‌های کشت بافت سودمند باشند.

فلوسایتومتر (Flow Cytometer) می‌تواند برای آنالیز ایمونوفلورسانس سلول‌ها در سوسپانسیون بکار رود و مخصوصاً برای شناسایی و کمیت سنجی لنفوسیت‌ها (ایمونوفنوتایپینگ (Immunophenotyping)) مفید است (شکل ۴-۶). لیزری که در فلوسایتومتر بکار می‌رود برای برانگیختن آنتی‌بادی فلورسانس چسبیده به سلول و آشکارسازی اندازه سلول به وسیله روش‌های اندازه‌گیری تفرق نور (light-scattering) می‌باشد. استفاده از آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با رنگ‌های فلوروسنت مختلف امکان آنالیز همزمان چندین ملکول با دستگاههایی که می‌توانند تا ۱۲ رنگ فلوروسنت مختلف و پارامترها را آنالیز نمایند فراهم می‌سازند. جریان سلول‌ها از میان لیزر به میزان بیشتر از ۵۰۰۰ سلول در ثانیه جاری می‌شوند و آنالیز به صورت الکترونیکی انجام می‌شود. تفکیک سلول فعال شده با فلورسانس (Fluorescence (activated Cell Sorter (FACS)-) تحت عنوان فلوسایتومتر نامیده می‌شود که می‌تواند زیر جمعیت



شکل ۲-۶. ایمونوفلوروسنس و ایمونواسی آنزیمی برای لوکالیزه شدن آنتی‌ژن در سلول‌ها. آنتی‌ژن می‌تواند به وسیله سنجش مستقیم با آنتی‌بادی ضد ویروسی که به طور کووالانسی با الگوی آنزیمی یا فلورسانس تغییر داده شده است، یا به طور غیرمستقیم با استفاده از آنتی‌بادی ضدویروسی و آنتی‌ایمونوگلوبولین اصلاح شده به روش شیمیایی شناسایی شود. آنزیم سوبسترا را به رسوب، ماده رنگی یا نور تبدیل می‌کند.



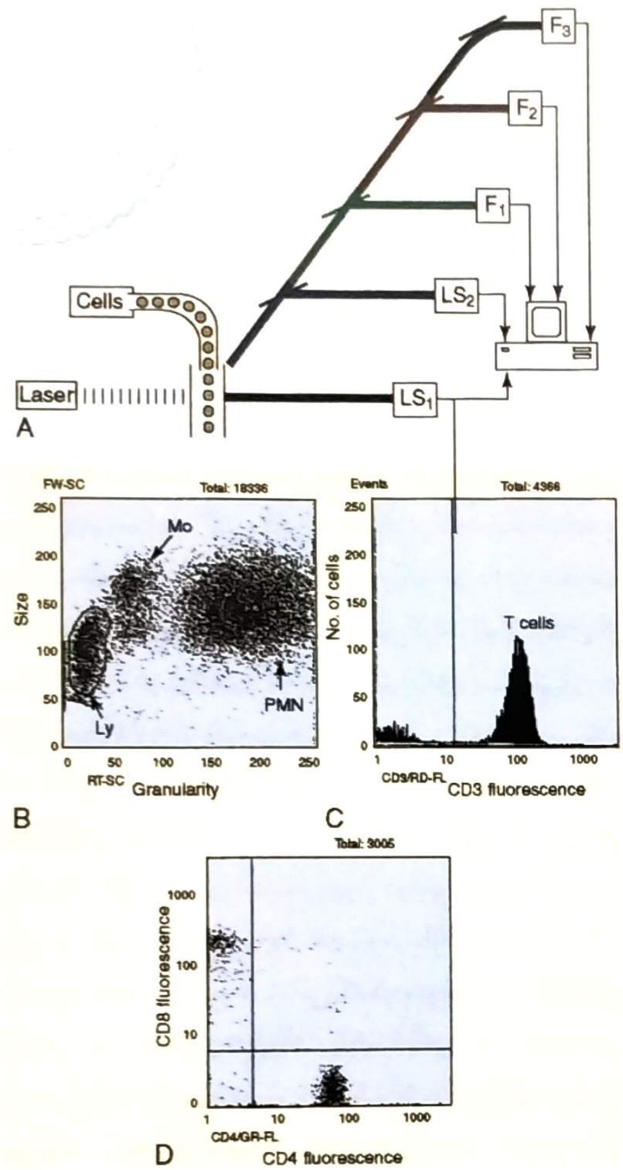
شکل ۳-۶. لوکالیزه شدن ایمونوفلورسانس سلول‌های عصبی آلوده به ویروس هرپس سیمپلکس در یک برش مغزی از بیمار مبتلا به آنسفالیت هرپس.

خاصی از سلول‌ها را برای رشد کشت بافت براساس اندازه و ایمونوفلورسانس آن‌ها جدا کند. در تغییرات بر روی این دستاورد از ابزارهایی استفاده می‌شود که هر سلول را در گردش و یا روی اسلاید تصویربرداری و آنالیز نماید.

اطلاعات بدست آمده از فلوسایتومتر معمولاً به شکل هیستوگرام ارائه می‌گردد بطوری که شدت فلورسانس روی محور x و تعداد سلول‌ها روی محور y و یا به صورت طرح نقطه‌ای که در آن بیش از یک پارامتر برای هر سلول مقایسه می‌شود، ارائه می‌گردد. فلوسایتومتر می‌تواند یک آنالیز افتراقی از سلول‌های سفید خون انجام دهد. همانطور که در شکل ۴-۶ نشان داده شده است تمام سلول‌هایی که پارامتر خاصی بیان می‌کنند (مثلاً اندازه، گرانولاریتی و مارکر CD3 سلول T) را می‌توان به صورت الکترونیکی به وسیله نشاندار کردن ناحیه گرافیکی آن و سپس انتخاب (gated) برای آنالیز بیشتر (مثلاً بیان CD4 و CD8) در گراف‌های حاصله شناسایی نمود. فلوسایتومتری همچنین برای آنالیز رشد سلولی بعد از نشان‌دار کردن داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) با فلوروسنت و سایر ابزارهای فلوروسنت مفید است.

ایمونواسی برای آنتی‌بادی و آنتی‌ژن محلول

الایزا (Enzyme-linked Immunosorbent Assay [ELISA]) روشی است که در آن از آنتی‌ژن فیکس شده روی سطح پلاستیک، ذرات ریز و یا فیلتر برای به دام انداختن و جدا کردن آنتی‌بادی خاص از سایر آنتی‌بادی‌ها



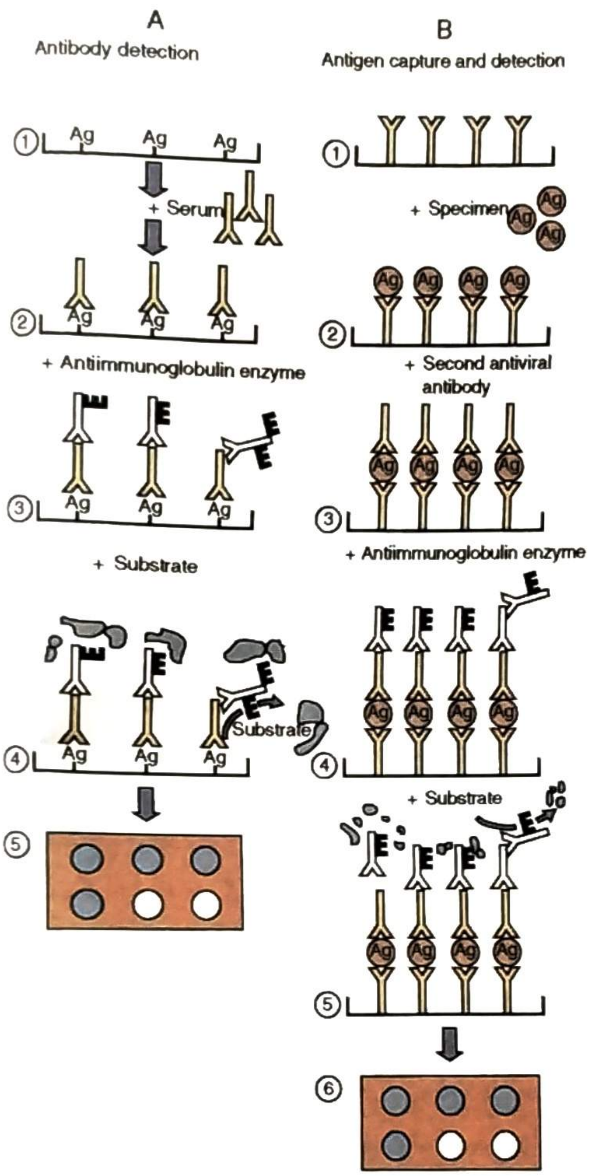
شکل ۴-۶. فلوسایتومتری. **A**، فلوسایتومتر در واقع ارزیابی پارامترهای سلولی منحصربفرد که در آن جریان سلول‌ها از یک بیم لیزری به میزان ۵۰۰۰ در ثانیه می‌گذرد. اندازه سلولی و دانه‌دار بودن آن از طریق پراکنده‌های نوری (LS) سنجیده می‌شود و بیان آنتی‌ژن از طریق ایمونوفلورسانس (F) و با کمک آنتی‌بادی نشان‌دارشده با پروب‌های فلورسانس مختلف تعیین می‌گردد. قسمت‌های **B تا D** آنالیز سلول T در فرد سالم را نمایش می‌دهد. **B**، آنالیز پراکندگی نور برای شناسایی لنفوسیت (Ly)، مونوسیت (Mo) و لوکوسیت‌های پلی مورفونوکلئر (نوتروفیل) استفاده می‌شود. **C**، لنفوسیت‌ها برای بیان CD3 جهت شناسایی سلول‌های T (ارائه‌شده در هیستوگرام) آنالیز شدند. **D**، T سل‌های CD4 و CD8 شناسایی شده‌اند. هر نقطه نشان دهنده یک یا چندین سلول است.

در سرم فرد بیمار استفاده می‌شود (شکل ۵-۶). یک آنتی‌بادی ضد انسانی با یک آنزیم متصل شده بصورت کووالانی (مثلا پراکسیداز ترب کوهی، آلکالین فسفاتاز و β-گالاکتوزیداز) آنتی‌بادی آزاد بیمار را شناسایی می‌نماید. این پدیده بصورت اسپکتروفتومتری بر اساس شدت رنگی که در پاسخ به تبدیل آنزیمی به یک سوبسترای مناسب ایجاد شده، ارزیابی می‌شود. غلظت واقعی آنتی‌بادی خاص می‌تواند توسط مقایسه با فعالیت محلول‌های استاندارد آنتی‌بادی انسان تعیین گردد.

همچنین ELISAها می‌توانند برای تعیین مقدار آنتی‌ژن محلول در نمونه بیمار بکار روند. در این آزمون‌ها آنتی‌ژن محلول به وسیله آنتی‌بادی غیر متحرک به دام افتاده و متمرکز می‌شود و سپس به وسیله یک آنتی‌بادی متفاوت نشان‌دار شده با آنزیم شناسایی می‌گردد. انواع زیادی از ELISAها در روشی که در آن آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن را به دام می‌اندازند یا شناسایی می‌کنند، متفاوت هستند.

آنالیز وسترن بلات (Western Blot Analysis) نوعی ELISA است. در این تکنیک پروتئین‌های ویروسی به وسیله الکتروفورز بر اساس وزن مولکولی یا بار آن‌ها به روی یک کاغذ صافی (مانند نیتروسلولز، نایلون) انتقال (لکه‌ای) داده می‌شوند. زمانی که در معرض سرم انسان قرار می‌گیرد پروتئین‌های ثابت شده آنتی‌بادی اختصاصی ویروس را به دام می‌اندازند و با یک آنتی‌بادی آنتی هیومن کونژوگه شده با آنزیم مشاهده می‌شوند. این تکنیک پروتئین‌هایی که بوسیله سرم بیمار شناخته شده‌اند را نشان می‌دهد. آنالیز وسترن بلات برای تأیید نتایج ELISA در بیماران مشکوک به آلودگی با ویروس نقص سیستم ایمنی (HIV) بکار می‌رود (شکل ۶-۶، شکل ۷-۳۹ را نیز ببینید).

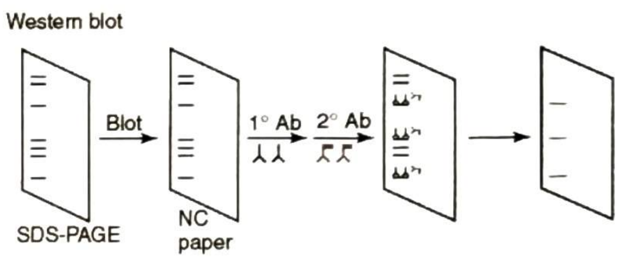
تست‌های سریع برای استفاده در خانه از قبیل تست بررسی بارداری در خانه برای هورمون گنادوتروپین جفت انسان با استفاده از روش Lateral Flow Visual Assay انجام می‌شوند. نوار تست در داخل نمونه ادرار یا سایر مایعات قرار داده می‌شود و مایع حاوی آنتی‌ژن از بخش حاوی آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با آنزیم می‌گذرد و سپس به بخش دیگری ادامه پیدا می‌کند که در آنجا کمپلکس را به دام انداخته و تغلیظ می‌کند و دارای سوبسترایی برای آنزیم است تا نتیجه نمایش داده شود.



شکل ۵-۶. آنزیم ایمونواسی‌ها برای تعیین مقدار آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن. **A**. شناسایی آنتی‌بادی: (۱) آنتی‌ژن (Ag) ویروسی حاصل از سلول‌های آلوده (ویریون) یا آنتی‌ژن دستکاری شده با روش‌های مهندسی بر روی یک سطح اضافه می‌شوند. (۲) سرم بیمار اضافه شده و بعد از مدتی آنتی‌بادی موجود در سرم به آنتی‌ژن وصل می‌شود، آنتی‌بادی متصل نشده در اثر شستشو حذف می‌گردد. (۳) آنتی‌بادی (E) ضد انسانی کونژوگه به آنزیم اضافه می‌شود و آنتی‌بادی متصل نشده دوباره در اثر شست و شو حذف می‌شود. (۴) سوبسترا اضافه می‌شود و (۵) به ماده رنگی، پرسیپیته یا نور تبدیل می‌شود. **B**. تسخیر آنتی‌ژن و شناسایی: (۱) آنتی‌بادی ضد ویروسی بر روی سطح اضافه می‌شود. (۲) آنتی‌ژن به آن اضافه می‌گردد. (۳) آنتی‌بادی ضد ویروسی ثانویه برای آشکارسازی آنتی‌ژن تسخیر شده به آن اضافه می‌شود. (۴) آنتی‌بادی ضد انسانی کونژوگه به آنزیم اضافه شده و شست شو انجام می‌شود. (۵) سوبسترا اضافه می‌گردد. (۶) سوبسترا به کروموفور (ماده رنگی) پرسیپیته یا نور تبدیل می‌شود.

در **رادیوایمونواسی ([RIA]) Radioimmunoassay** از آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن نشان دار شده با رادیواکتیو (مثلا با ید-۱۲۵) برای اندازه‌گیری کمپلکس آنتی‌ژن- آنتی‌بادی استفاده می‌شود. RIA همان طور که قبلاً برای ELISA شرح داده شد می‌تواند بعنوان آزمون جذبی و یا بعنوان سنجش رقابتی انجام شود. در سنجش رقابتی، آنتی‌بادی در سرم بیمار بر طبق توانایی آن برای رقابت و جایگزینی با آنتی‌بادی نشان‌دار شده با رادیواکتیو تهیه شده در آزمایشگاه از کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی مقدارسنجی می‌شود. آزمون رادیوآلرژوسوربنت (Radioallergosorbent Assay) نوعی آزمایش RIA جذبی است که در آن آنتی‌بادی بیمار با آنتی IgE متصل به آلرژن تثبیت شده رقابت می‌کند، امّا این آزمایش با تست‌های الایزا جایگزین شده است.

تثبیت کمپلمان (Complement Fixation) یک تست سرولوژیکی استاندارد اما از نظر تکنیکی دشوار می‌باشد (کادر ۱-۶). در این تست نمونه سرم بیمار با آنتی‌ژن بدست آمده از آزمایشگاه و کمپلمان اضافی واکنش می‌دهد. اتصال کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی سبب فعال شدن و تثبیت شدن (مصرف شدن) کمپلمان می‌شوند. سپس کمپلمان باقی مانده از طریق لیز سلول‌های قرمز خون پوشیده شده با آنتی‌بادی اندازه گیری می‌شود. آنتی‌بادی‌های اندازه‌گیری‌شده به وسیله این سیستم معمولا به آرامی در طی بیماری افزایش می‌یابند و توسط دیگر تکنیک‌ها اندازه گیری می‌شوند. یک نوع از این تست همچنین می‌تواند برای شناسایی نقص‌های ژنتیکی در اجزاء کمپلمان استفاده شود.



شکل ۶-۶. آنالیز وسترن بلات. پروتئین‌ها به وسیله الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید دودسیل سولفات سدیم (SDS-PAGE) جدا می‌شوند و بر روی یک کاغذ نیتروسلولزی (NC) لکه گذاری می‌گردند و با آنتی سرم اختصاصی ژن یا سرم بیمار (1°Ab) انکوبه می‌شوند و سپس سرم کونژوگه با آنزیم (2°Ab) اضافه می‌شود. تغییر آنزیمی سوبسترا موجب شناسایی آنتی‌ژن می‌گردد.

کادر ۱-۶. آزمون‌های سرولوژی

تثبیت کمپلمان
* ممانعت از هماگلوتیناسیون
نوترالیزاسیون (خنثی سازی)
ایمونوفلورسانس (مستقیم و غیر مستقیم)
آگلوتیناسیون لاتکس
ایمونواسی آنزیمی در جا (EIA)
Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)
رادیوایمونواسی (RIA)

* برای شناسایی آنتی بادی یا سروتایپینگ ویروس

آزمون‌های مهار آنتی‌بادی استفاده از اختصاصیت یک آنتی‌بادی برای ممانعت از عفونت (خنثی سازی (Neutralization)) یا دیگر فعالیت‌ها (ممانعت از هماگلوتینین **(Hemagglutinnation Inhibition)** برای شناسایی گونه عامل عفونت، معمولا یک ویروس، یا برای اندازه‌گیری مقدار پاسخ‌های آنتی‌بادی علیه سویه خاص ویروس را ممکن می‌سازد. برای مثال ممانعت از هماگلوتینین برای تعیین سویه‌های مختلف آنفولانزا A و قدرت آنتی بادی تولیدشده توسط واکسن‌های جدید برای آنفلوآنزا استفاده شده است. در فصل ۴۹ بیشتر راجع به این تست‌ها بحث شده است.

آگلوتیناسیون لاتکس (Latex Agglutination) یک آزمون سریع و از نظر تکنیکی ساده برای نشان دادن آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن محلول می‌باشد. آنتی‌بادی اختصاصی ویروس سبب می‌شود که ذرات لاتکس با آنتی‌ژن‌های ویروسی پوشیده شوند و ایجاد توده کنند. بر عکس، ذرات لاتکس پوشیده شده با آنتی‌بادی برای تشخیص آنتی‌ژن ویروسی محلول بکار می‌روند. در **هماگلوتیناسیون غیر فعال** از اریتروسیت‌های تغییر آنتی‌ژنی داده شده بعنوان شاخص‌هایی به جای ذرات لاتکس استفاده می‌شوند.

سرولوژی

پاسخ ایمنی هومورال سابقه‌ای از عفونت‌های بیمار را نشان می‌دهد. سرولوژی می‌تواند برای شناسایی عامل ایجادکننده عفونت، ارزیابی دوره عفونت یا تعیین ماهیت عفونت که آیا یک عفونت اولیه است یا عفونت عود شونده

کادر ۲-۶. شناسایی ویروس‌ها توسط سرولوژی*

ویروس اپشتین‌بار
ویروس سرخجه
ویروس‌های هپاتیت A، B، C، D و E
ویروس‌های نقص سیستم ایمنی انسان
ویروس لوسمی سلول T انسان
آربو ویروس‌ها (ویروس‌های آنسفالیت)

*تست‌های سرولوژی برای تشخیص وضعیت ایمنی فرد با توجه به سایر ویروس‌ها بکار می‌روند.

و آیا مزمن است یا حاد، بکار رود. نوع آنتی‌بادی و تیتر آن و شناسایی اهداف آنتی‌ژنی اطلاعات سرولوژی را درباره یک عفونت فراهم می‌کند. تست سرولوژی برای تشخیص ویروس‌ها و سایر عواملی که جداسازی و رشد آن‌ها در آزمایشگاه مشکل می‌باشند و یا سبب بیماری‌هایی می‌شوند که به آهستگی پیشرفت می‌کنند، بکار می‌روند (کادر ۲-۶).

غلظت نسبی آنتی‌بادی بعنوان تیتر گزارش می‌شود. تیتر در واقع عکس بالاترین رقت یا پایین‌ترین غلظت (مثلاً رقت ۱:۶۴ = تیتر ۶۴) سرم بیمار که فعالیتش را در یکی از ایمونواسی‌های شرح داده شد حفظ می‌کند، می‌باشد. مقدار IgM، IgG، IgA یا IgE که با آنتی‌ژن واکنش می‌دهند می‌توانند از طریق بکار بردن آنتی‌بادی نشان‌دار ضد انسانی مخصوص ایزوتیپ آنتی‌بادی نیز ارزیابی شوند.

سرولوژی برای تعیین دوره یک عفونت استفاده می‌شود. **سروکانورژن (Seroconversion)** زمانی که آنتی‌بادی در پاسخ به عفونت اولیه تولید شده است، رخ می‌دهد. آنتی‌بادی IgM اختصاصی در طی ۲ تا ۳ هفته اول عفونت اولیه یافت می‌شود که شاخص خوبی از عفونت اولیه اخیر می‌باشد. در طی عفونت مجدد یا بازگشت بعدی عفونت در روند زندگی **پاسخ مجدد (Anamnestic)** (پاسخ ثانویه یا یادآور) ایجاد می‌کند. تیترهای آنتی‌بادی در بیمارانی که بیماری آن‌ها مکرراً عود می‌نماید (مثلا هرپس ویروس‌ها) ممکن است بالا باقی بماند. سروکانورژن یا عفونت مجدد به وسیله یک افزایش حداقل ۴ برابر در تیتر آنتی‌بادی بین سرم فاز حاد و نقاهت تشخیص داده می‌شود که این حداقل ۲ تا ۳ هفته بعد در طی فاز نقاهت بدست می‌آید. رقت سریالی دو برابر بین نمونه‌هایی با ۵۱۲ و ۱۰۲۳ واحد آنتی‌بادی مشخص نخواهد شد هر دو آن‌ها در رقت ۵۱۲ واکنش می‌دهند اما با رقت ۱۰۲۴ واکنش نمی‌دهد و هر دو نتیجه می‌توانند بعنوان تیترهای ۵۱۲ گزارش شوند. از طرف دیگر نمونه‌هایی با ۱۰۲۰ و ۱۰۳۰ واحد به طور معنی داری با هم تفاوت ندارد اما می‌توانند به ترتیب بصورت تیترهای ۵۱۲ و ۱۰۲۴ گزارش شوند.

سرولوژی همچنین می‌تواند برای تشخیص مرحله عفونت آهسته‌تر یا مزمن (مثلا هپاتیت B یا مونونوکلئوز عفونی ایجاد شونده به وسیله ویروس اپشتین بار) بر اساس حضور آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی اختصاصی بکار رود. آنتی‌بادی‌هایی که در ابتدا تشخیص داده می‌شوند همان‌هایی‌اند که مستقیماً ضد آنتی‌ژنی‌هایی که بیشتر در دسترس سیستم ایمنی هستند (مثلا روی ویروس، روی سطوح سلول‌های عفونی و ترشح شده) می‌باشند. در مراحل بعدی عفونت، زمانی که سلول‌ها به وسیله ویروس‌های عفونی یا پاسخ‌های ایمنی سلولی لیز می‌شوند آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه پروتئین‌های داخل سلولی و آنزیم‌ها شناسایی می‌شوند.

سؤال‌ها

روش یا روش‌های تشخیصی مناسب (مولکولی یا ایمونولوژی) برای هر یک از موارد زیر را نام ببرید.:

۱. تعیین وزن مولکولی پروتئین‌های HIV.
۲. شناسایی پاپیلوما ویروس ۱۶ (یک ویروس غیر تکثیر شونده) در پاپانیکولا اسمیر (pap).
۳. شناسایی هرپس سیمپلکس ویروس (HSV) (یک ویروس تکثیر شونده) در یک پاپ اسمیر.
۴. حضور آنتی‌ژن‌های قارچی هیستوپلاسما در سرم بیمار.
۵. غلظت‌های T سل‌های CD8 و CD4 در خون بیمار عفونی شده HIV.
۶. وجود آنتی‌بادی و آنتی‌بادی ضد HIV
۷. تفاوت‌های ژنتیکی بین دو HSV (DNA ویروس).
۸. تفاوت ژنتیکی بین ویروس‌های پاراآنفلوآنزا (ویروس ریبونوکلئیک اسید (RNA)).
۹. تعیین میزان آنتی‌ژن روتاویروس در مدفوع.
۱۰. تعیین استرپتوکوکوس‌های گروه A و افتراق آن از سایر استرپتوکوکوس‌ها.

پاسخ‌ها

۱. SDS-PAGE برای جداسازی پروتئین‌ها و وسترن‌بلات برای شناسایی پروتئین‌های HIV مناسب است.
۲. روش‌هـــای ردیابی ژنوم مانند هیبریدیزاســیون درجا بـــر روی پاپ اســمیر یا یک PCR از ســلول‌های به دســت‌آمده در طی عمل می‌توانند استفاده شوند زیرا پروتئین‌های ویروس غیرقابل تشخیص هستند.
۳. اثرات سایتوپاتولوژیک مانند سن سی شیا و انکلوزیونِ cowdry type A می‌توانند در پاپ اســمیر دیده شوند. روش‌های ردیابی ژنوم مانند هیبریدیزاسیون درجا روی پاپ اسمیر، PCR از DNA به دست‌آمده از سلول‌ها یا روش‌های ایمونولوژیک برای ردیابی آنتی‌ژن ویروسی، می‌توانند برای اثبات وجود ویروس استفاده شوند.
۴. آنتی بادی دیفیوژن اشــترلونی یا روش الایزا می‌تواند برای ردیابی قارچ‌ها استفاده شوند.
۵. فلوسایتومتری با اســتفاده از ایمونوفلورسنس احتمالاً بهترین روش شناســایی و تعیین کمیت ســلول‌های CD4 و CD8 می‌باشد.
۶. الایزا برای تعیین حضور و تیتر آنتی‌بادی ضد HIV به منظور غربالگری خون به کار می‌رود؛ از وسترن بلات جهت تأیید نتیجه الایزا استفاده می‌شود.
۷. از PCR یا RFLP می‌توان برای ردیابی تفاوت ژنتیکی بین انواع سویه‌های HSV استفاده نمود.
۸. از Reverse transcriptase PCR می‌تـــوان بـــرای تشخیص دو ویروس پاراآنفلوآنزا استفاده کرد.
۹. تعیین میزان روتاویروس در مدفوع را می‌توان از طریق الایـــزا انجام داد. میکروســکوپ الکترونی یک روش کیفی است.
۱۰. اســـترپتوکوکوس گروه A را می‌توان توســـط روش الایزا شناسایی کرد که شامل روش سریع (مانند -over the-counter pregnancy) برای ردیابی استرپتولیزین S و F می‌باشـــد. از روش‌هایی ماننـــد پالس فیلد ژل الکتروفورز (PFGE) و PCR می‌توان برای شناســـایی سویه‌های مختلف اســتفاده کرد. همچنین می‌توان از توالی‌یابی قطعه‌ای از ژنوم اســترین‌های مختلف برای مقایسه استفاده کرد.

بخش ۳

مفاهیم اصلی در پاسخ ایمنی

فصل ۷

پاسخ‌های ایمنی در برابر عوامل عفونی

فصل‌هـــای قبـــل موجـــود در ایـــن بخـــش عوامل ایمونولوژیک مختلف و خصوصیـــات آن‌ها را ارائه نمودند. این فصل نقش‌هـــای مختلفی که آن‌ها در حفاظت میزبان در برابر عفونـــت بازی می‌کنند، تقابـــل آن‌ها و پیامدهای ایمونوپاتوژنیکی که در نتیجه پاســـخ بوجود می‌آید را شرح می‌دهد (کادر ۱-۷).

اغلب عفونت‌ها قبل از اینکه ایمنی اکتســـابی شـــروع بـــه فعالیت کند، توســـط ایمنی ذاتی کنترل می‌شـــوند امّا پاســـخ‌های ایمنی اکتســـابی برای برطرف کردن بسیاری از دردســـرهای عفونت‌هـــا لازم هســـتند. اهمیت هر کدام از ترکیبات سیســـتم دفاعی میزبان بـــرای عوامل عفونی مختلف، متفاوت اســـت (جدول ۱-۷) و اهمیت هر کدام از این ترکیبات زمانی آشکار می‌شود که به طور ارثی کاهش یابند یا در اثر شیمی درمانی، بیماری یا عفونت (مثلاً سندرم نقص ایمنی اکتسابی [AIDS]) مهار شوند.

انســـان‌ها چهار راه اصلی برای حفاظت در برابر عفونت میکروبی نامناسب بکار می‌گیرند:

(۱) **ســـدهای طبیعی** از قبیل پوست، موکوس، اپیتلیوم مژک دار، اسید معده و صفرا ورود عامل را محدود می‌کنند.

(۲) **رقابت با فلور نرمال.**

(۳) **دفاع‌هـــای ایمنی ذاتی غیر اختصاصی علیه آنتی‌ژن** از قبیل تـــب، پپتیدهای ضدمیکروبی، اینترفرون، کمپلمان، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ســـلول‌های دندریتیک (DNs) و سلول‌های کشـــنده طبیعی (NK)، سلول‌های لنفوئید ذاتی (شامل سلول‌های کشـــنده طبیعی [NK]، و سلول‌های T ذاتی (ســـلول T مرتبط با مخاط [MALT])، ســـلول NKT [NKT])، ســـلول‌های $\lambda\delta$T و ســـلول‌های B-1B که پاسخ پیوســـته و سریعی را در محل عفونت ایجاد می‌کنند تا رشد و گسترش عامل بیماریزا را محدود نمایند.

(۴) **پاســـخ‌های ایمنـــی آداپتیـــو اختصاصـــی آنتـــی‌ژن** از قبیـــل آنتی‌بـــادی و ســـلول‌های T کـــه پاســـخ‌های ایمنـــی ذاتـــی را تقویـــت می‌نماید و به طـــور اختصاصی هدف‌گیـــری می‌کننـــد، حمله می‌کنند و عامـــل مهاجم را کـــه در عبـــور از دو مانع اول موفق بوده حـــذف می‌کنند.

علائـــم و بیماری وقتی اتفاق می‌افتند که عملکردهای ســـد و پاسخ‌های ذاتی جهت نگهداری فلور نرمال در داخل

جدول ۱-۷. اهمیت دفاع‌های ضد میکروبی برای عوامل عفونی

دفاع میزبان	باکتری‌ها	باکتری‌های درون سلولی	ویروس‌ها	قارچ‌ها	انگل‌ها
کمپلمان	+++	–	–	–	+
اینترفرون آلفا / بتا	–	+	++++	–	–
نوتروفیل‌ها	++++	–	+	+++	++
ماکروفاژها	+++	+++*	++	++	+
سلول‌های NK (سلول کشنده طبیعی)	–	–	+++	–	–
CD4TH1	+	++	+++	++	+
CD4TH17	++	++	++	++++	+
لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک CD8	–	++	++++	–	–
آنتی‌بادی	+++	+	++	++	++(IgE)[t]

* به وسیله فعال‌سازی ماکروفاژهای M1.

t ایمونو گلوبولین E و سلول‌های T برای عفونت‌های ایجاد شده توسط کرم‌ها مهم می‌باشند.

کادر ۱-۷. خلاصه پاسخ ایمنی

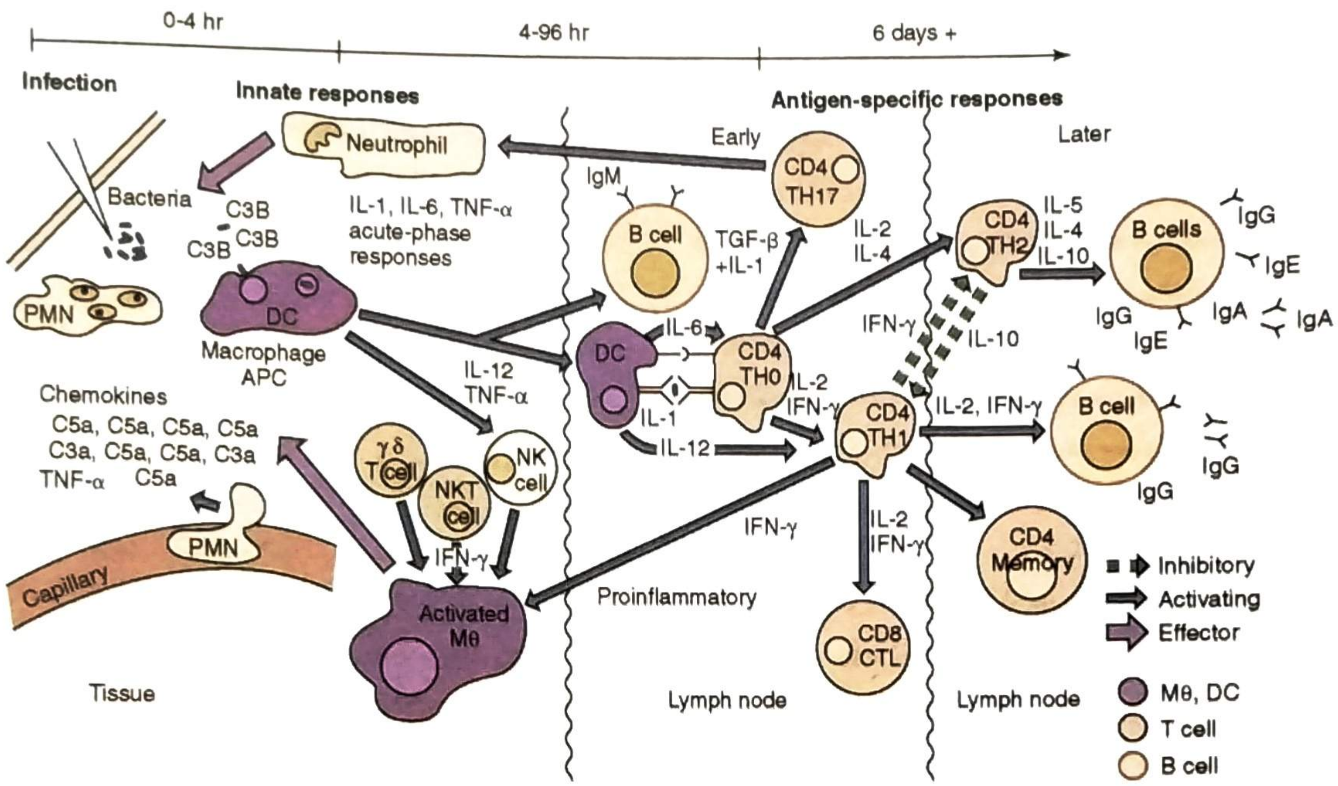
ظهور پاسخ ایمنی میزبان بـه عفونت، بعـد از حمله عامل عفونـی با توجه به نوع میکروب بـه صورت‌های مختلفی رخ می‌دهد. سـلول‌های دخیل در این روند عبارتند از، سلول‌های ایمنی ذاتی شـامل: نوتروفیل، رده سلولی ماکروفاژ–منوسیت، سـلول‌های دندریتیک نابالغ (iDCs)، سـلول‌های دندریتیک (DCs) سلول‌های کشـنده طبیعی (NK) و سلول‌های ایمنی اختصاصی شـامل لنفوسیت‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن و سایر سلول‌ها. این سـلول‌ها توسط ساختارهای خارجی‌شان تشخیص داده می‌شوند. این ساختارها نقش هر سلول در پاسخ ایمنی را تعیین می‌کنند. Act1 در محل عفونت آغاز می‌شـود و پاسخ‌های ذاتی را شامل می‌شود. در مرحله اول پاسخ ایمنی ذاتی شـروع می‌شود و با فعال شـدن کمپلمان قسمت «a» آن‌ها ماننـد C3a، C4a و C5a آزاد می‌شـود تا باعث جذب سلول‌های ایمنی به محل عفونت می‌شود. نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژهای فعال‌شده به طور مستقیم علیه میکروب‌ها فعالیت می‌کنند. اینترفرون نوع یک مانع تکثیر ویروس‌ها می‌شـود و سـلول‌های NK را فعـال می‌کند، همچنین ایجاد پاسـخ توسـط سلول‌های T را نیز تسـهیل می‌کند. سلول‌های NK در مراحل اولیه پاسخ به عفونت و کشتن سلول‌های عفونی‌شده با ویروس و سـلول‌های تومور نقش دارند. سلول‌های NK در مرحله دوم پاسـخ ایمنی، سلول‌هایی که دارای آنتی‌بادی روی سـطح خود هستند را می‌کشد (سیتوتوکسـیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC). سـلول‌های دندریتیک مانند پلی بین پاسـخ ایمنی ذاتی و پاسخ ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن هستند و این کار را به وسیله ترشح سـیتوکین‌ها و انتقال آنتی‌ژن‌های فاگوسیته‌شـده و پینوسیتوزیته‌شـده به غدد لنفاوی، به عنوان سـلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)، انجام می‌دهند که می‌تواند باعث شـروع پاسـخ ایمنی اختصاصی شـود. مرحله دوم پاسـخ ایمنی در غدد لنفاوی یعنی جایی که سـلول‌های دندریتیک بالغ آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسـیت‌های T ارائه می‌دهند شـروع می‌شود. با توجه به نوع سیتوکین‌های تولیدشده توسط سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T، پاسخ ایمنی می‌تواند به سـمت پاسـخ التهابی موضعی (TH1 , TH17) یا آغاز پاسخ همورال و سیسـتمیک (TH2) پیش برود. سـلول‌های T از طریق ترشـح سـیتوکین‌ها یک نقش مرکزی در فعال شدن و کنتـرل (کمک کردن به) پاسـخ التهابی مؤثـر، برای ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن، و سلول‌های پلاسما برای تولیـد آنتی‌بادی افزایش می‌یابد. در Act3 سـلول‌های T و سـلول‌های B تعـداد آنها افزایش می‌یابـد و در نهایت به سـلول‌های افکتور و پلاسـما تمایز می‌یابند تا پاسخ‌های ایمنی سـلولی اختصاصی آنتی ژن و آنتـی بادی را ارئه کنند. سـلول‌های B، سـلول‌های دندرتیک و ماکروفاژها در جهت فعالیت به عنوان APC تقویت می‌شـوند. بعضی از سلول‌های B و T به سلول‌های خاطره تبدیل می‌شوند تا بتوانند در آینده به عفونت سریع‌تر و مؤثرتر پاسـخ دهند. عملکرد اختصاصی سـلول‌ها، واکنش بین لیگاندها و رسـپتورها در سـلول‌ها و سـیتوکین‌ها باعث شکل گرفتن این پاسـخ ایمنی می‌شوند.

APC، سـلول عرضه کننده آنتی‌ژن؛ DC، سـلول دندریتیک؛ GI، گاستروانتستـینال؛ IDC، سـلول دندریتیک نابالغ؛ IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین، ILC، سـلول‌های لنفوئیدی ذاتی؛ MAIT، سلول T غیرواریان وابسته به مخاط، MHC، کمپلکس سازگارسنجی بزرگ؛ NK، سلول کشنده طبیعی؛ PAMPR، گیرنده الگوی ملکولی مرتبط با پاتوژن؛ TH، سلول T کمکی؛ TNF، فاکتور نکروز دهنده توموری؛ Treg، سلول‌های T تنظیمی

زیسـتگاه خودش یا کنترل سایر عفونت‌ها کافی نیست. در طی دوره زمانی موردنیاز جهت آغاز پاسخ ایمنی اختصاصی آنتی ژن جدید، عفونت‌ها می‌توانند رشـد کرده، گسـترش یابند و سـبب بیماری شـوند. پیشـرفت بیماری به وسیله ترکیـب میکروبی و ایمونوپاتوژنز که در نتیجه عفونت آغاز شده است تعیین می‌شـود. هرچه عفونت پیشرفت کرده و تثبیت شود ایمونوپاتوژنز بیشتری اتفاق خواهد افتاد. خاطره ایمنی ایجادشـده توسـط عفونت قبلی یا واکسیناسـیون می‌تواند سـریعاً به اندازه کافی فعال شود تا اغلب عفونت‌ها را قبل از بروز علائم کنترل نماید.

پاسخ‌های ضدباکتریایی

شکل ۱-۷ پیشرفت پاسخ ایمنی محافظت‌کننده علیه باکتری‌ها را نشـان می‌دهد. پاسـخ ایمنی با فعال شـدن پاسخ‌های ایمنی ذاتی و پاسـخ التهابی به صورت موضعی شـروع می‌شود و با ایجاد پاسخ‌های فاز حاد و اختصاصی آنتی‌ژن به صورت سیسـتمیک ادامه می‌یابـد. مهمترین پاسـخ‌های ضدباکتریایی میزبان شـامل عملکرد سدهای محافظتی، پپتیدهای ضدمیکروبی، کشـتار فاگوسیتیک توسـط نوتروفیل‌هـا و ماکروفاژهـا، آنتی‌بادی‌های آنتی توکسـین و اوپسـونیزه کننده می‌باشـند. آنتی‌بادی‌ها و



شکل ۱-۷. پاسخ‌های ضد باکتریایی به حمله. دوره زمانی از موضع (چپ) به غده لنفاوی (راست) شروع می‌شود و سپس همانطور که بالای شکل نشان داده شده مجدداً برمی‌گردد. در ابتدا پاسخ‌های ذاتی غیراختصاصی آنتی‌ژن جذب شده و پاسخ‌های نوتروفیل پلی‌مورفونوکلئر (PMN) و ماکروفاژ (Mθ) را تحریک می‌گردد. سلول‌های اپی‌تلیال و سایر سلول‌ها پپتیدهای ضدمیکروبی تولید می‌کنند (نشان داده نشده است). سلول‌های دندریتیک (DCs) بالغ شده آنتی‌ژن را به غده لنفاوی ارائه می‌کنند تا پاسخ‌های ایمنی اولیه (TH17، TH1، IgM، IgG) فعال شوند. سلول‌های TH1 و TH17 به محل عفونت حرکت می‌کنند تا کمک سایتوکاینی فراهم سازند. سپس وقتی آنتی‌ژن از طریق لنف به غده لنفاوی رسید، پاسخ‌های آنتی‌بادی سیستمیک TH2 گسترش پیدا می‌کنند. Apc، سلول عرضه کننده آنتی‌ژن؛ cTL، لنفوسیت T سایتوتوکسیک؛ Ig، ایمنوگلوبولین؛ IFN-γ، اینترفرون گاما؛ IL، اینترلوکین؛ TGF-β، فاکتور رشد بتا ترانسفورمینگ؛ TH، سلول T کمکی؛ TNF-α، فاکتور آلفا نکروزیس تومور.

کمپلمان‌ها برداشت میکروب‌ها توسط فاگوسیت‌ها (اوپسینوزاسیون) و TH17 را تسهیل می‌کنند و باعث افزایش پاسخ سلول‌های T CD4 TH1 و در نهایت تنظیم عملکرد خودشان می‌شوند. یک خلاصه‌ای از پاسخ ضدباکتریایی در کادر ۲-۷ نشان داده شده است.

آغاز پاسخ

پاسخ‌های مختلف زیادی در طی مراحل اولیه عفونت باکتریایی که بوسیله ساختار سطحی و متابولیت‌های باکتری‌ها، استرس و آسیب ایجاد شده در بافت آغاز شده‌اند، عمل می‌کنند. در طی عفونت پوست یا غشاهای مخاطی، سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های لانگرهانس (پوست) یا DCs نابالغ (iDCs) و ماکروفاژهای بافتی به ملکول‌های کوچک (مثلاً آدنوزین تری فسفات [ATP])، پروتئین‌های هسته‌ای، پروتئین‌های سایتوسولیک) آزاد شده توسط آسیب سلولی با گیرنده‌های الگوی ملکولی مرتبط با آسیب (DAMP)، پاسخ می‌دهند. ملکول‌های دیواره سلول باکتریایی (اسیدتایکوئیک، اسیدلیپوتایکوئیک و قطعات پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم مثبت و لیپید A لیپوپلی‌ساکارید (Lps) باکتری‌های گرم منفی) متصل شده و گیرنده‌های الگوی ملکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) را فعال می‌کنند (جدول ۲-۸ و شکل ۴-۸ را ببینید). لیپید A (اندوتوکسین) به TLR4 و سایر گیرنده‌های PAMP متصل شده و فعال کننده بسیار قوی DCs، ماکروفاژها، سلول‌های B و سایر سلول‌های انتخابی (مانند سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال) می‌باشد. سلول‌های لنفوئید ذاتی و سلول‌های T طبیعی (سلول‌های MAIT، NkT و سلول‌های γgT

کادر ۲-۷. خلاصه‌ای از پاسخ‌های ضد باکتریایی.

پروتئین‌ها و پپتیدهای ضدمیکروبی
دیفنسین‌ها و سایر پپتیدها غشاءها را تخریب می‌کنند. ترانسفرین، لاکتوفرین و سایر پروتئین‌های جمع‌کننده آهن و سایر یون‌های ضروری.
کمپلمان
تولید پروتئین‌های کموتاکتیک و پروتئین‌های آنافیلاتوکسیک (C5a ،C3a) اپسونیزاسیون باکتری‌ها (C3b). افزایش مرگ و میر باکتری‌های گرم منفی. فعال‌سازی سلول‌های B ‏(C3d).
نوتروفیل
سلول فاگوسیته کننده ضد باکتریایی مهم. کشتار توسط مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن و غیر وابسته به اکسیژن.
دندرتیک سل‌ها
تولید سایتوکین‌های فاز حاد IFN-α؛IL-23،IL-12؛(TNF-α،IL-6،IL-1) عرضه آنتی‌ژن به T سل‌های CD4 و CD8 آغاز پاسخ‌های ایمنی در سلول‌های T بکر.
ماکروفاژهای فعال‌شده (M1)
سلول فاگوسیته کننده ضد باکتریایی مهم. کشتار به وسیله مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن و غیر وابسته به اکسیژن. تولید IL-1، IL-6 و IL-12، TNF-α و IL-23 و IFN-α فعال کردن پاسخ‌های التهابی و فاز حاد. عرضه آنتی‌ژن به سلول TCD4.
سلول‌های T
پاسخ γ/δ T به متابولیت‌های باکتریایی. سلول‌های کشنده طبیعی (NKT) به CD1 عرضه شده از گلیکولیپیدهای مایکوباکتریوم پاسخ می‌دهند. پاسخ‌های TH1-CD4 برای باکتری مخصوصاً عفونت‌های حاصل از باکتری‌های درون سلولی هم مهم هستند. پاسخ TH2CD4 برای تولید آنتی‌بادی مهم هستند. پاسخ TH17CD4 برای فعال کردن نوتروفیل‌ها مهم می‌باشد.
آنتی‌بادی
اتصال به ساختارهای سطحی باکتری‌ها (فیمبریه، لیپوتایکوئیک اسید و کپسول). مهار اتصال اپسونیزاسیون باکتری برای عمل بیگانه خواری افزایش عملکرد کمپلمان افزایش پالایش باکتری‌ها خنثی سازی سموم و آنزیم‌های سمی
IFN-α، اینترفرون آلفا؛ IL، اینترلوکین؛ TFN-α، فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا، MAIT، واریانت سلول T مرتبط با مخاط، NKT، سلول T کشنده طبیعی؛ TH، سلول T کمکی

ساکن در بافت نیز پاسخ می‌دهند، تولید سایتوکین‌ها کرده و با تولید پپتید ضدمیکروبی پاسخ‌های سلولی را به وسیله تولید اینترلوکین ۱۷ (IL-17)، IL-22 و اینترفرون گاما (IFN-γ) مجدداً تقویت می‌نمایند. **سلول‌های γ@T** در بافت متابولیت‌های آمینی فسفوریله شهد تولید شده توسط اغلب باکتری‌ها را حس می‌کنند. **سلول‌های NKT** به گلیکوپپتیدهای باکتریایی ارائه شده بر روی ملکول‌های CD1 توسط DCs پاسخ می‌دهند و **سلول‌های MAIT** به مشتقات ویتامین B تولید شده توسط بسیاری از باکتری‌ها پاسخ می‌دهند. سلول‌های T طبیعی به PAMPs نیز پاسخ می‌دهند.

سلول‌های B1 B نیز از طریق اتصال ساختارهای تکراری سطح باکتری‌ها به گیرنده‌های PAMP و به ایمونوگلوبولین سطح آنها فعال می‌شوند. سلول‌ها تکثیر می‌یابند و تولید ایمونوگلوبولین M (Ig) M می‌کنند. این پاسخ به ویژه برای پلی‌ساکاریدهای کپسولی مهم است.

پپتیدهای ضدمیکروبی از جمله دیفنسین‌ها توسط سلول‌های اپی‌تلیال فعال شده، نوتروفیل‌ها و سایر سلول‌ها آزاد می‌شوند تا پوست و سطوح مخاطی - اپی‌تلیالی را محافظت نماید. آزاد شدن آنها توسط IL-17 و IL-22 تولید شده توسط سلول‌های T طبیعی و پاسخ‌های TH-17 مجدداً تقویت می‌شود. پپتیدهای ضدمیکروبی برای تنظیم گونه‌های باکتری‌ای موجود در مجرای معدی-روده‌ای بسیار مهم هستند. علاوه بر این، پپتیدهای جمع‌آوری کننده به عنوان بخشی از پاسخ‌های التهابی به مصرف کننده‌های یون‌های فلزی ضروری از قبیل آهن و روی آزاد می‌شوند تا رشد میکروبی را محدود کنند.

علاوه بر این، ساختارهای سطحی باکتری، مسیرهای فرعی یا لکتینی کمپلمان را که در سرم و مایعات بین بافتی وجود دارند، فعال می‌کنند. **سیستم کمپلمان** یک پاسخ بسیار زودرس و مهم علیه باکتری‌هاست (فصل ۸ را ببینید انیمیشن ۱). **مسیر فرعی کمپلمان (پروپردین)** (Alternative complement pathway (properdin)) در غیاب آنتی‌بادی و توسط تیکوئیک اسید، پپتیدوگلیکان و لیپوپلی‌ساکارید (LPS) فعال می‌شود. پروتئین متصل‌شونده به مانوز (Mannose-binding protein) می‌تواند **مسیر لکتینی کمپلمان** را فعال کند. سپس زمانی که ایمونوگلوبولین

M(Ig) یا IgG ظاهر شدند **مسیر اصلی کمپلمان (Classical Complement Pathway)** فعال می‌شود. هر سه مسیر در تولید C3 کانورتاز جهت شکستن C3 به C3a، C3b و C3d و C5 کانورتاز برای شکستن C5 به C5a مشترک‌اند. کمپلکس حمله به غشا (MAC) می‌تواند مستقیماً باکتری‌ها گرم منفی را بکشد ولی روی گرم مثبت‌ها اثر کمتری دارد (پپتیدوگلیکان ضخیم در دیواره سلولی گرم مثبت‌ها آنها را از کمپلمان محافظت می‌کند). نایسریا به دلیل وجود ساختار لیپاولیگوساکارید در غشای خارجی خود به طور خاصی به کمپلمان حساس است. کمپلمان باعث تسهیل حذف همه باکتری‌ها می‌شود با تولید:

۱. **فاکتورهای کموتاکسی (C3a و C5a)** برای جذب نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به محل عفونت.

۲. **آنافیلاتوکسین‌ها (C3a، C5a و به میزان کمتری C4a)** برای تحریک ماست‌سل‌ها و ترشح هیستامین و در نتیجه افزایش نفوذپذیری عروقی و امکان دسترسی به مکان عفونت.

۳. **اپسونین‌ها (C3b)** که به باکتری‌ها متصل می‌شوند و باعث افزایش فاگوسیتوز آنها می‌شوند.

۴. **فعال‌کننده سلول B (C3d)** برای افزایش تولید آنتی‌بادی.

اتصال PAMPها به گیرنده‌های خود منجر به فعال شدن التهاب و تقویت تولید سیتوکین (شامل **سایتوکین‌های فاز حاد مانند IL-6، IL-1 و TNF-α**) و ایجاد پاسخ حفاظتی و بلوغ سلول‌های دندریتیک می‌شود. اینفلامازوم (Inflammasom) به منظور افزایش التهاب موضعی، شکستن IL-1β و IL-18 را تقویت می‌کنند (شکل ۵-۸ را ببینید).

IL-1 و TNF-α پاسخ التهابی موضعی را به وسیله تحریک تغییرات در بافت، فعال‌سازی سلول‌های ماست در جهت تولید هیستامین و تحریک نشت مایع به وسیله تسهیل جذب و دیاپدز نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به محل فعال‌سازی این سلول‌ها و همچنین فعال سازی پاسخ‌های سیستماتیک، تحریک می‌نمایند.

IL-1 و TNF-α تب‌زاهای درونی (Endogenous pyrogens) هستند که باعث القاء تب و **پاسخ فاز حاد (Acute-phase response)** می‌شوند. **پاسخ فاز حاد** می‌تواند به وسیله التهاب، صدمه به بافت، پروستاگلاندین E2 و اینترفرون‌های تولیدشده در طی عفونت آغاز گردد. پاسخ فاز حاد باعث تقویت واکنش‌هایی می‌شود که از سیستم ایمنی بدن محافظت می‌کنند، از جمله این واکنش‌ها، تب، آنورکسی (Anorexia)، خواب‌آلودی، تغییرات متابولیتی و تولید پروتئین‌ها را می‌توان نام برد. پروتئین‌های فاز حاد که در درون سرم تولید و ترشح می‌شوند شامل پروتئین راکتیو_C، (C-reacteve proteins) ترکیبات کمپلمان، پروتئین‌های کوآگلوتیناسیون، پروتئین‌های متصل‌شونده به LPS، مهارکننده‌های پروتئاز، پروتئین‌های انتقالی و پروتئین‌های اتصالی است. **پروتئین واکنشی-C** با پلی ساکاریدهای تعدادی از باکتری‌ها و قارچ‌ها کمپلکس می‌شود و باعث فعال شدن کمپلمان و تسهیل از بین رفتن این ارگانیسم‌ها از بدن، از طریق افزایش فاگوسیتوز می‌شود. پروتئین‌های فاز حاد باعث تقویت پاسخ ایمنی ذاتی علیه عفونت می‌شوند.

این فعالیت‌ها سبب آغاز التهاب حاد موضعی می‌گردند. سپس در مویرگ‌ها پخش می‌شود و با افزایش جریان خون باعث افزایش ورود مواد ضدمیکروبی به محل عفونت می‌شود. افزایش نفوذپذیری و تغییر ملکول‌های سطحی رگ‌ها، باعث افزایش جریان پروتئین‌های پلاسما و جذب و تسهیل ورود لکوسیت‌ها به درون محل عفونت می‌شود. آسیب بافت باعث القاء تولید کینین و فاکتورهای خونی می‌شود (مانند فاکتور XII (فاکتور هاگمن)، برادی کینین و فیبرینوپپتیدها) که این فاکتورها در ایجاد التهاب نقش دارند. این فاکتورها در نفوذپذیری رگ‌ها نیز نقش دارند و برای لکوسیت‌ها کموتاکتیک می‌باشند. محصولات متابولیسم آراشیدونیک اسید نیز بر روی التهاب اثر می‌گذارند. سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) و ۵- لیپواکسیژناز، آراشیدونیک اسید را به ترتیب به **پروستاگلاندین و لکوترین‌ها** (Prostaglandins and leukotrienes) تبدیل می‌کنند که ضرورتاً می‌توانند جنبه‌های مختلف التهاب را واسطه‌گری کنند. التهاب می‌تواند به دنبال افزایش سریع در سطوح سرمی پروتئین‌های فاز حاد به ویژه پروتئین راکتیو-C (که در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت هزار برابر می‌شود) و آمیلوئید سرم A رخ دهد. اگرچه این پروسه‌ها مفیدند ولی باعث ایجاد **درد، حرارت و ورم و ایجاد آسیب بافتی** می‌شوند. آسیب التهابی تا حدی توسط کمپلمان و ماکروفاژها نیز رخ می‌دهد، ولی اغلب توسط نوتروفیل ایجاد می‌شود.

iDCs، ماکروفاژها و سایر سلول‌های رده ماکروفاژ نیز با تولید سایتوکین‌های فاز حاد IL-23، و IL-12 به PAMPs پاسخ می‌دهند. IL-23 و IL-12 پلی به پاسخ‌های سلول T اختصاصی آنتی‌ژن زده و به ترتیب پاسخ‌های سلول‌های TH17 خاطره‌ای و پاسخ‌های TH1 را فعال می‌کنند.

پاسخ‌های فاگوسیتی

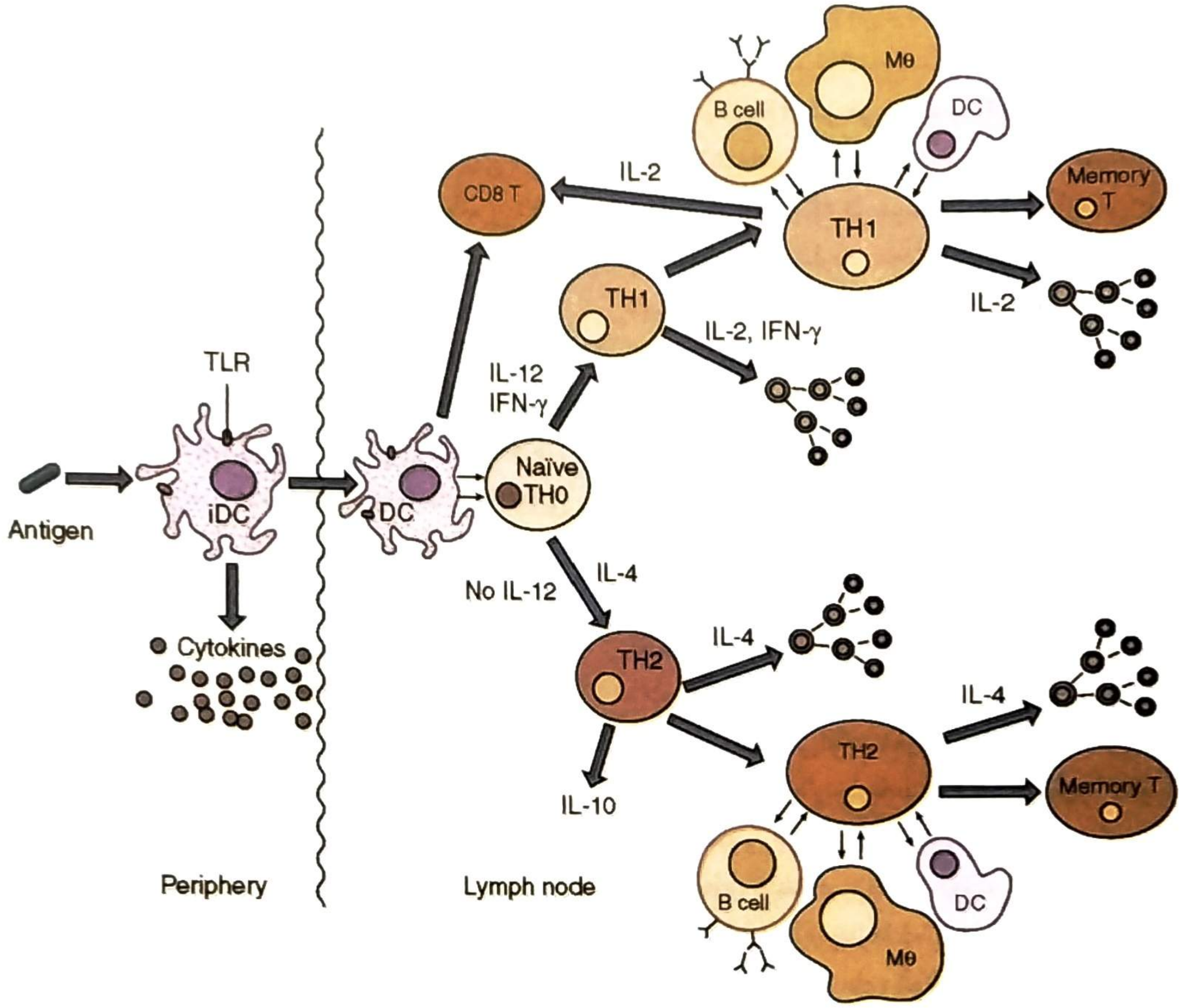
C5a، C3a، محصولات باکتریایی (مثلا فورمیل- متیونیل- لوسیل - فنیل آلانین (Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine [f-met-lea-phe]) و کموکین‌ها توسط سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های لانگرهانس و سایر سلول‌ها در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی می‌گردند و جذب‌کننده‌های شیمیایی قوی برای نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و در نهایت پاسخ لکوسیت‌ها می‌باشند. کموکاین‌ها و فاکتور نکروز دهنده توموری (TNF-α) سبب پوشانده شدن سلول‌های اندوتلیال آستر مویرگ‌ها (نزدیک محل التهاب) شده و به وسیله ظاهر شدن مولکول‌های چسبنده کمپلمان ("Velcro" مولکولی (Molecular"Velcro")) منجر به عبور لکوسیت‌ها و تقویت دیاپدز می‌گردند (شکل ۶-۸ و انیمیشن ۱-۱۰ را ببینید). نوتروفیل‌های چند هسته‌ای (PMNs)، مونوسیت‌ها و بندرت ائوزینوفیل‌ها اولین سلول‌هایی هستند که در پاسخ به عفونت یه محل عفونت می‌رسند. عملکرد آن‌ها بعداً توسط ماکروفاژها دنبال می‌شود. فراخوانی باند فرم‌های نابالغ نوتروفیل‌ها از مغز استخوان در طی عفونت به وسیله شیفت به چپ در شمارش کلی سلول‌های خونی مشخص می‌گردد. نوتروفیل‌ها توسط ماکروفاژها و پاسخ TH17 فراخوانی و فعال می‌شوند و سلول‌های دندریتیک نیز توسط IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های NK، NKT و پاسخ TH1 فعال می‌شوند.

اتصال باکتری به نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها توسط گیرنده‌هایی برای کربوهیدرات‌های باکتریایی (لکتین‌ها [پروتئین‌های متصل شونده به قند اختصاصی])، گیرنده‌های فیبرونکتین (به ویژه برای استافیلوکوکوس اورئوس)، گیرنده‌هایی برای اپسونین‌ها شامل کمپلمان (C3b)، پروتئین راکتیو- C، پروتئین متصل شونده به مانوز و بخش FC آنتی‌بادی انجام می‌شود. میکروب‌ها وارد واکوئل فاگوسیتیک می‌شوند و این واکوئل با لیزوزوم‌های اولیه (ماکروفاژها) یا گرانول‌ها (PMNs) ترکیب شده و سبب غیر فعال‌سازی و هضم محتویات واکوئل می‌گردد (شکل ۷-۸ و کادر ۴-۸ را ببینید).

نوتروفیل‌ها میکروب‌های فاگوسیت‌شده را از طریق کشتار وابسته به اکسیژن با پراکسیدهیدروژن، یون سوپراکسید و یون‌های هیپوکلروس را می‌کشد. نوتروفیل همچنین می‌تواند کشتار غیر وابسته به اکسیژن (Oxygen-independent Killing) در نتیجه ادغام فاگوزوم با گرانول‌های آزروفیلیک حاوی پروتئین‌های کاتیونی (مانند کاتپسین G) و گرانول‌های اختصاصی حاوی لیزوزیم و لاکتوفرین را واسطه‌گری نماید. این پروتئین‌ها باکتری‌های گرم منفی را با تخریب غشاء سلولی آن‌ها از بین می‌برند ولی اثر کمتری روی باکتری‌های گرم مثبت که عمدتاً توسط مکانیسم وابسته به اکسیژن از بین می‌روند، **دارند**. نیتریک اکساید (Nitric Oxide) تولید شده توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال دارای فعالیت ضدمیکروبی هستند و همچنین یک مولکول پیام‌رسان ثانویه بزرگ پاسخ التهابی و سایر پاسخ‌ها را افزایش می‌دهد.

نوتروفیل‌ها در چندین مسیر در التهاب شرکت می‌کنند. پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها که نفوذپذیری واکوئل‌ها را افزایش می‌دهند، آزاد می‌شوند و سبب تورم (ادم) و تحریک گیرنده‌های درد می‌شوند. علاوه بر این، در طی فاگوسیتوز ممکن است محتویات گرانول‌ها نشت کرده و سبب آسیب بافتی شود. نوتروفیل‌ها دارای طول عمر کوتاه می‌باشند و در طی مرگ نوتروفیل‌ها یک شبکه DNA چسبناک (دام خارج‌سلولی نوتروفیل) آزاد می‌گسترانند و چرک تولید می‌شود.

برعکس نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها عمر طولانی دارند اما سلول‌ها باید توسط IFN-γ (بهترین) فعال شوند (عصبانی شوند) که در نتیجه آن میکروب‌های فاگوسیته‌شده را بکشند. فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF)، TNF-α و لنفوتوکسین (TNF-β) فعالیت ضدمیکروبی را پیدا می‌کنند (آنها را فعال نگه دارند). در ابتدای عفونت IFN-γ توسط سلول‌های NK و NKT تولید می‌شوند و بعد از آن به وسیله سلول‌های CD4T تولید می‌گردند. ماکروفاژهای طحال (splenic macrophage) نقش مهمی در پاکسازی باکتری‌ها مخصوصاً باکتری‌های کپسول دار از خون دارند. افراد بدون طحال



شکل ۲-۷. شروع و گسترش پاسخ‌های ایمنی اختصاصی. سلول‌های دندریتیک نابالغ (iDCs) در محل عفونت اجزاء میکروبی را بدست می‌آورد و رسـپتورهای شـبیه به Toll (TLRs) و سـایر گیرنده‌های الگوی پاتوژن به لیگاند خودشـان متصل شده و سبب فعال‌سازی سلول‌های دندرتیک (DCs) می‌شوند و در نتیجه آن سایتوکین‌ها تولید کرده، بالغ شده و به سمت غده لنفاوی حرکت می‌کنند و آنتی‌ژن را به سـلول‌های T بکر عرضه می‌کنند و منجر به آغاز پاسـخ اختصاصی آنتی‌ژن و پاسخ مرتبط با سـایتوکین می‌شوند. در طی پاسخ خاطره‌ای یا ثانویه سـلول‌های B، ماکروفاژها و سـلول‌های DC می‌تواند عرضه کننده آنتی‌ژن برای شروع پاسخ باشند. IL، اینترلوکین؛ IFN-γ، اینترفرون گاما؛ Mθ، ماکروفاژ؛ TH، سلول T کمکی.

(بـه طور مادرزادی یا در اثر جراحی) حساسـیت زیادی به پنومونی، مننژیت و سایر تظاهرات ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیـه، نایسـریا مننژیتیدیـس و سـایر باکتری‌های کپسول‌دار و مخمرها دارند.

پاسخ اختصاصی آنتی‌ژن در درگیری باکتریایی

در طی بلعیده شدن باکتری و تحریک TLRs به وسیله ترکیبات باکتریایی سـلول‌های لانگرهانس و سـلول‌های دندریتیک نابالغ (iDCs) به سلول‌های بالغ تبدیل می‌شوند و سبب توقف فاگوسـیتوز می‌شوند و به طرف غدد لنفاوی حرکت می‌کنند تا آنتی‌ژن را پردازش کنند و به سلول‌های T عرضه کنند (شکل ۲-۷). حرکت DC به سمت غده لنفاوی ممکن اسـت ۱ تا ۳ روز طول بکشد. سلول‌های دندریتیک نیز دندریت‌ها را به درون مجرای روده وارد می‌کنند تا فلور نرمال را بررسی کنند. پپتیدهای آنتی‌ژنی (دارای بیش از ۱۱ اسیدآمینه) تولید شده از پروتئین‌های فاگوسیت شده (مسیر اگزوژن) به مولکول‌های کمپلکس بزرگ سـازگار نسجی (MHC) کلاس II متصل می‌شـوند و توسـط سلول‌های

عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) به **سلول‌های CD4TH0** بکر عرضه می‌شوند. TH0 اولین مرحله یعنی گسترش عمومی سلول‌های ایمنی مورد نیاز برای پاسخ به عفونت را تأمین می‌کند. سلول‌های TCD4 به وسیله ترکیبی از این موارد فعال می‌شود: (۱) پپتید آنتی‌ژنی در کمپلکس MHC کلاس II با گیرنده آنتی‌ژنی سلول T (TCR) و CD4. (۲) سیگنال‌های کمکی تحریکی حاصله از واکنش مولکول‌های CD28 روی سلول‌های T با مولکول B7 روی سلول دندریتیک، فعال می‌شوند؛ (۳) IL-6 و سایر سیتوکین‌های تولیدشده توسط DC. سلول‌های TH0 تولید IL-2، IFN-γ ، IL-4 می‌نمایند. به طور خودبخودی مولکول‌های باکتریایی با ساختارهای تکراری (مانند پلی‌ساکاریدهای کپسولی) بر روی سلول‌های B که IgM و IgD خاص آنتی‌ژنی را روی سطح خود بروز می‌دهند اثر می‌گذارند و باعث فعال شدن و رشد این سلول‌ها و تولید IgM توسط آن‌ها می‌شوند. پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی میکروبی مخصوصاً LPS و همچنین جزء C_3d کمپلمان، سلول‌های B را فعال نموده و پاسخ‌های آنتی‌بادی IgM اختصاصی را تقویت می‌نمایند. تورم غدد لنفاوی نشانه‌ای از فعال شدن لنفوسیت در پاسخ به چالش آنتی‌ژنی می‌باشد.

تبدیل سلول‌های TH0 به TH17 و TH1 باعث گسترش پاسخ ایمنی میزبان می‌شود. سایتوکین‌های فاز حاد مانند IL-1 و TNF-α به همراه TGF-β توسعه **سلول‌های CD4 TH17** را تقویت می‌کنند. سایتوکین‌های فاز حاد علی‌رغم افزایش اثر TGF-β طوفان سایتوکینی التهابی سریع را به وسیله **سلول‌های T، CD4 TH17** برمی‌انگیزند و با فعال‌سازی سلول‌های اپی‌تلیال و نوتروفیل‌ها پاسخ‌های التهابی را فعال می‌کنند. سلول TH17 خاطره‌ای که به وسیله IL-23 فعال می‌شوند. سلول‌های TH17 تولید IL-17 و TNF-α می‌کنند تا سلول‌های اپی‌تلیال و نوتروفیل‌ها را فعال کنند و تولید پپتیدهای ضدمیکروبی را تقویت کنند. پاسخ‌های TH17 برای پاسخ اولیه ضدباکتریایی و ضدمایکوباکتریومی مهم است. تعادل پاسخ‌های TH17 و Treg نیز در تنظیم جمعیت نرمال فلورای روده مهم است. سلول‌های دندریتیک تولید کننده IL-12، پاسخ‌های TH1 را تقویت می‌کنند.

سلول‌های CD4 TH1 (۱) باعث تحریک و تقویت پاسخ‌های التهابی می‌گردند (مانند فعال‌سازی IFN-γ ماکروفاژ) و سبب رشد سلول‌های B و T (IL-2) برای افزایش پاسخ ایمنی می‌شوند، و (۲) سلول‌های B را برای تولید آنتی‌بادی‌های متصل شونده به کمپلمان (IgM، IgG در طی تغییر کلاس) و بلوغ به سلول‌های پلاسما و سلول‌های خاطره‌ای تحریک می‌کنند. این پاسخ‌ها در فاز اولیه دفاع ضد باکتریایی ضروری می‌باشد. پاسخ‌های TH1 نیز برای عفونت‌های باکتریایی درون سلولی و مایکوباکتریوم‌ها که از دسترس آنتی‌بادی پنهان می‌باشند ضروری است. IFN-γ، ماکروفاژ را به منظور از بین بردن میکروب‌های فاگوسیت شده فعال می‌نماید. تحریک مزمن T سل‌های CD4 TH1 توسط ماکروفاژهای بیان کننده آنتی‌ژن میکروبی (هسیتوپلاسمایی یا مایکوباکتریومی) و تولید کننده IFN-γ و TNF-α ممکن است باعث تغییر شکل دادن ماکروفاژها به سلول‌های اپی تلیالی و سلول‌های غول آسا گردند که می‌توانند اطراف عفونت را بگیرند و تولید گرانولوما کنند. گرانولوماها همچنین از ظهور عفونت‌های درون‌سلولی جلوگیری می‌کنند زیرا میکروب می‌تواند از پاسخ‌های ضدمیکروبی فرار نموده (مانند **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس**)، ماکروفاژها فعال نمی‌شوند و نمی‌توانند آنها را بکشند (ماکروفاژهای آلوئلار نرمال)، یا نقص ژنتیکی مانع از تولید مواد ضدمیکروبی واکنشی اکسیژن در بیماری گرانولوماتوز مزمن می‌شود. سلول‌های CD8T *پاکسازی عفونت‌های داخل سلولی را به وسیله تولید سایتوکین‌ها تسهیل می‌کنند اما برای ایمنی ضدباکتریایی ضروری نیست.*

پاسخ‌های **T سل CD4 TH2** در غیاب IL-12 در غدد لنفاوی دورتر رخ می‌دهد. این پاسخ‌ها همچنین توسط سلول‌های دندریتیک و بعداً توسط سلول Bعرضه کننده آنتی‌ژن شروع می‌شوند. پاسخ‌های TH2 همزمان با پاسخ‌های TH1 می‌توانند وقتی آنتی ژن در مایع لنفاوی به غدد لنفاوی غیر از غده لنفاوی زهکشی‌کننده تحویل داده می‌شود، اتفاق بیافتد. سلول‌های دندرتیک به عنوان بازرس‌های تمیزکننده نیز عمل نموده و باعث تقویت پاکسازی پروتئین اضافی یا آسیب‌دیده می‌شوند. این مشابه نوعی پاسخ که در طی تزریق توده‌ای از آنتی ژن برای واکسن غیر فعال‌شده اتفاق می‌افتد است. اتصال آنتی‌ژن به

آنتی‌بادی سطح سلول‌های B باعث فعال کردن سلول‌های B و همچنین افزایش برداشـــت، پردازش آنتی‌ژن و عرضه پپتیدهـــای آنتی‌ژنی روی مولکول‌های MHC کلاس II به ســـلول CD4 TH2 می‌شود. ســـلول TH2 تولید IL-4، IL-5، IL-6، IL-10 و IL-13 میکنـــد که تولید IgG را افزایش می‌دهد و بسته به ســـایر فاکتورها سبب تولید IgE یا IgA می‌شود. ســـلول‌های CD4TFH گذرگاهی برای پاسخ‌های TH1 یا TH2 بوده که سبب تقویت تولید سلول خاطره‌ای و تمایز نهایی سلول‌های B به کارخانه‌های آنتی‌بادی پلاسما سل می‌شود.

ســـلول‌های T $CD4^+ CD25^+$ تنظیـــم کننده ($CD4^+$) (**$CD25^+$ regulatory Tcell (Treg)**) از فعال شـــدن نابجا ســـلول‌های T بکر یعنی پاســـخ‌های شـــدید TH1 و TH2 جلوگیری می‌کنند و باعث گســـترش بعضی از سلول‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن به سلول‌های T خاطره‌ای می‌شوند. فقط سلول‌های دندریتیک می‌توانند نقش مهاری سلول T تنظیمی را از بین ببرند که در نتیجه آن ســـلول T بکر فعال می‌شود.

آنتی‌بادی‌ها اولین دفاع علیه باکتری‌های خارج سلولی یا عفونت مجدد می‌باشـــند و ســـبب تقویت حذف باکتریها می‌گردنـــد و از گســـترش باکتری‌ها در خـــون جلوگیری می‌کننـــد. آنتی‌بادی برای تحریک فعال شـــدن کمپلمان، اپسونیزاسیون باکتری توســـط فاگوسیتوز، مهار چسبندگی باکتری و خنثی کردن (غیرفعال‌ســـازی) اگزوتوکســـین‌ها (مانند تتانواسپاســـمین (Tetanospasmin)، سم بوتولینوم (Botulinum Toxin)) و دیگر پروتئین‌های سایتوتوکسیک تولید شـــونده توســـط باکتری (ماننـــد آنزیم‌های تخریب کننده) مهم می‌باشـــد. ایمن ســـازی به وســـیله واکسن با اگزوتوکســـین‌های غیر فعال (توکسوئیدها) روش‌های اولیه حفاظت علیه اثرات کشندگی بالقوه اگزوتوکسین‌ها می‌باشد.

آنتی‌بادی‌های **IgM** در پاســـخ ضـــد میکروبی قبل از سایر آنتی‌بادی‌ها تولید می‌شوند (انیمیشن ۱-۱۰ را ببینید). IgM با اتصال به باکتری سبب فعال شدن آبشار کلاسیک کمپلمان می‌گردد که متعاقب آن دو فرآیند کشتار مستقیم باکتری‌هـــای گرم منفی و پاســـخ‌های التهابـــی راه‌اندازی می‌شـــود. معمولاً IgM تنها آنتی بادی تولید شـــونده علیه کربوهیدرات‌های کپســـولی می‌باشـــد و اوپسینوزاســـیون باکتری‌هـــا بـــه وســـیله کمپلمـــان را تقویـــت می‌کنـــد. ماکروفاژهای طحالی وابســـته به IgM به پلی‌ساکاریدهای کپسولی متصل می‌شوند و سبب فعال‌سازی کمپلمان‌شده و باکتری‌های دارای سلول را اوپسینه می‌کنند در نتیجه آنها می‌توانند شناســـایی شده، فاگوسیته گشته و حذف می‌شود. اندازه بزرگ و مکانیسم‌های انتقالی محدودشده برای IgM توانایی گسترش آن به درون بافت را محدود می‌کند. IgM تولیده شده در پاسخ واکسن‌های پلی‌ساکاریدی (مثلاً برای **استرپتوکوکوس پنومونیه**) می‌توانند از باکتریمی جلوگیری کنند اما از عفونت حابچه‌های ریه جلوگیری نمی‌کنند.

تقریباً یک هفته بعد پاسخ ایمنی سلول T موجب تمایز ســـلول‌های B و تغییـــر کلاس برای تولید **IgG** می‌شـــود. آنتی‌بادی‌هـــای IgG، آنتی‌بادی غالب ســـرم بـــه ویژه در برخورد مجدد اســـت. آنتی‌بادی‌هـــای IgG موجب تثبیت کمپلمان می‌شـــوند و باعث تحریک برداشت باکتری‌ها از طریق گیرنده‌های FC موجود بر روی ماکروفاژها می‌گردند. **IgA** آنتی‌بادی ترشحی اولیه و مهم برای حفاظت غشاهای مخاطی اســـت. میزان زیادی از IgA ترشحی برای تنظیم جمعیـــت فلور نرمال آزاد می‌شـــود و اتصـــال باکتری‌ها و توکســـین‌های آن‌ها را در سطوح ســـلول اپی تلیال خنثی می‌نماید.

پاســـخ اولیه اختصاصی آنتی‌ژن بـــه عفونت باکتریایی حداقـــل ۵ تا ۷ روز رخ می‌دهد. حرکت DC به غده لنفاوی ممکن اســـت ۱ تا ۳ روز رخ دهد و به وســـیله فعال شدن، توســـعه و بلوغ پاســـخ ادامه می‌یابد. در برخـــورد دوباره با عفونت ســـلول‌های T خاطره‌ای می‌توانند سریعا به عرضه آنتی‌ژن توســـط DC، ماکروفاژ یا سلول‌های B پاسخ دهند. نه تنها DC، ســـلول‌های B خاطره‌ای می‌توانند به آنتی‌ژن پاسخ دهند و پاسخ ثانویه در طی ۲ تا ۳ روز رخ می‌دهد.

پاسخ ایمنی مخاطی، روده‌ای و پوست

غشـــاءهای مخاطی، روده و پوست در طی عبور نوزاد از کانال زایمان و بلافاصله پس از تولد با باکتری‌ها اشـــغال می‌شـــوند. پاسخ ایمنی بالغ شده و بین سلول‌های التهابی و تنظیمی در پاسخ به فلور نرمال تعادل ایجاد می‌کند.

فلور روده به طور ثابت از طریق سیســـتم‌های ایمنی و ذاتی بافت‌های لنفوئیدی وابســـته به روده تنظیم می‌شوند

(شکل ۵-۷ را ببینید). به طور مشابه، پاسخ ایمنی نیز از طریق تعامل با فلور روده به عنوان سلول‌های تنظیمی که باعث محدود شدن التهاب و پاسخ‌های خود ایمنی (اتوایمیون) می‌شود تنظیم می‌گردد. سلول‌های دندریتیک، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی، TH17, TH1, Treg و سایر سلول‌های T و سلول‌های B در پلاک‌های پیر و فولیکول‌های لنفوئیدی روده، باکتری‌های را در درون روده کنترل می‌کنند. این سلول‌ها و سایر رده‌های سلولی در روده، پپتیدهای ضدمیکروبی تولید می‌کنند و سلول‌های پلاسما در سیستم گوارشی IgA ترشح می‌کند تا ترکیب سالم باکتری‌ها حفظ شود. همچنین سلول‌های تنظیم‌کننده نیز از ایجاد پاسخ ایمنی علیه محتویات روده جلوگیری می‌کنند. تغییرات نرمال فلورای روده و یا تداخل آنها با سلول‌های ایمنی می‌تواند باعث ایجاد بیماری‌های التهاب روده‌ای شود. به عنوان مثال، عدم وجود و یا موتاسیون در گیرنده IL-23 و یا رسپتور NOD2 برای پپتیدوگلیکان، D2 احتمال ایجاد نوع خاصی از بیماری کرون را بالا می‌برد.

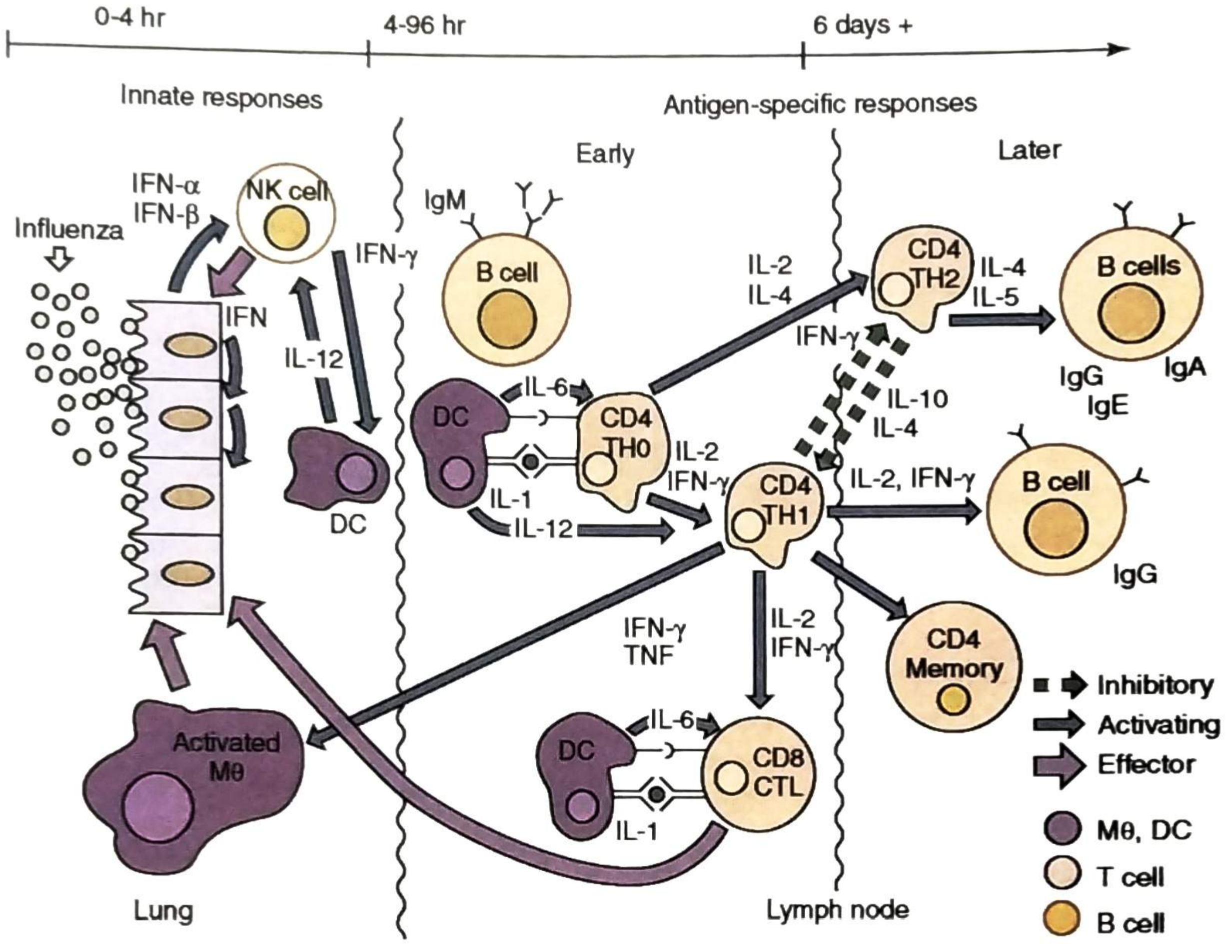
در پوست سلول‌های لانگ هانس سلول‌های دندرتیک نگهبان پاسخ‌دهنده به تروما و عفونت هستند. سلول‌های T یعنی CD4 و CD8 به صور ثابت به صورت چرخه‌ای از خون وارد پوست می‌شوند. در مجرای تنفسی پپتیدهای ضدمیکروبی و IgM ترشح شده باکتری‌های را کنترل می‌کند، آنها را در مخاط به دام انداخته و مژه‌ها مخاط و باکتری‌ها را به خارج از ریه‌ها منتقل می‌کنند. پاسخ‌های التهابی توسط ماکروفاژهای آلوئلار (ماکروفاژهای M2) کنترل می‌شوند تا از آسیب بافتی به فلور نرمال جلوگیری کنند. همانند مجرای معدی - روده‌ای، سلول‌های دندرتیک اپی‌تلیوم را برای میکروب‌های نرمال و غیرنرمال بررسی می‌کنند.

ایمونوپاتوژنز باکتریایی

فعال شدن پاسخ‌های التهابی و فاز حاد می‌تواند سبب آغاز آسیب عمده بافتی و سیستمیک گردد. فعال شدن ماکروفاژها و سلول‌های دندرتیک در کبد و طحال بوسیله اندوتوکسین می‌تواند سبب ترغیب آزاد شدن TNF-α به درون خون گردد که این موضوع موجب بروز بسیاری از علائم سپسیس شامل نقص همودینامیک، شوک و مرگ می‌شود (بخش طوفان سایتوکاینی و فصل ۱۱ را ببینید). اگرچه IL-1، IL-6 و TNF-α پاسخ‌های محافظتی علیه عفونت موضعی را ترغیب می‌نمایند این چنین پاسخ‌هایی هنگامی که توسط یک عفونت سیستمیک فعال شده باشند می‌توانند تهدید کننده حیات باشند. هنگامی که افزایش جریان خون و نشت مایعات در سراسر بدن رخ می‌دهد منجر به بروز شوک می‌شود. آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های باکتریایی که دارای شاخص‌های مشترک آنتی‌ژنی با پروتئین‌های انسانی می‌باشند می‌توانند سبب آغاز تخریب بافتی می‌گردد (مثلا آنتی‌بادی‌های تولید شونده در گلومرولونفریت و تب روماتیسمی استرپتوکوکوسی). فعال شدن غیر اختصاصی سلول‌های CD4T بوسیله سوپر آنتی‌ژن‌ها (مثلا توکسین سندروم شوک توکسیک ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس) تولید میزان فراوانی از سایتوکین‌ها را تحریک نموده و سرانجام مرگ تعداد زیادی از سلول‌های T را سبب می‌شوند. آزاد شدن ناگهانی میزان فراوانی از سایتوکین‌ها (طوفان سایتوکین "Cytokine Storm") می‌تواند سبب شوک و آسیب بافتی شدید گردد (مثلا سندروم شوک توکسیک) (قسمت طوفان سیتوکینی و فصل ۱۱ را مشاهده کنید).

فرار باکتری از پاسخ‌های ایمنی

مکانیسم‌هایی که توسط باکتری برای فرار از پاسخ‌های حفاظتی میزبان مورد استفاده قرار می‌گیرند در فصل ۱۱ بعنوان فاکتورهای ویرولانس شرح داده شده است. این مکانیسم‌ها شامل (۱) مهار فاگوسیتوز، مهار کشتار در درون سلول‌های فاگوسیت (۲) غیر فعال کردن عمکرد کمپلمان (۳) اتصال به بخش FC از IgG و شکستن IgA (۴) رشد داخل سلولی (فرار از آنتی‌بادی) و (۵) تغییر در نمایش آنتی‌ژنیک باکتریایی، می‌باشد. برخی از میکروارگانیسم‌ها که تنها به مایکوباکتریوم محدود نمی‌شوند (همچنین گونه‌های لیستریا و بروسلا) در درون ماکروفاژها زنده مانده و تکثیر می‌یابند و از ماکروفاژها به عنوان مخزن حفاظتی یا سیستم انتقال برای کمک به انتشار ارگانیسم‌ها در سراسر بدن استفاده می‌کنند. به هر حال ماکروفاژهای M1 فعال شده توسط سایتوکین می‌توانند پاتوژن‌های درون سلولی را بکشند.



شکل ۳-۷. پاسخ‌های ضد ویروسی. دوره زمانی از موضع (چپ) به سمت غده لنفاوی (راست) شروع شده و سپس به محل عفونت باز می‌گردد. پاسخ به ویروس (مثلا ویروس آنفلوآنزا) با تولید اینترفرون نوع یک و فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK) آغاز می‌شود. سلول دندریتیک (DC) آغاز کننده سلول‌های CD4T و CD8 با فعال شدن ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن مشابه به پاسخ ضدباکتریایی ادامه می‌یابد به استثناء اینکه لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک CD8 (CTLs) پاسخ‌های ضدویروسی مهمی هستند، IFN : اینترفرون، IL: اینترلوکین Mθ: ماکروفاژ، TH : سلول T کمکی، TNF: فاکتور نکروز دهنده توموری.

پاسخ‌های ضد ویروسی

دفاع‌های میزبان علیه عفونت ویروسی

پاسخ ایمنی بهترین و در بیشتر موارد تنها راه کنترل یک عفونت ویروسی است (شکل ۳-۷، کادر ۴-۷). متأسفانه منبع پاتوژنز برای بسیاری از بیماری‌های ویروسی است. پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی برای ایمنی ضد ویروسی مهم می‌باشند. **هدف نهایی پاسخ ایمنی در یک عفونت ویروسی حذف ویروس و سلول‌های میزبان که به عنوان پناهگاه و محل تکثیر ویروس عمل می‌کنند، است. ناتوانی در حذف عفونت ممکن است منجر به عفونت پایدار یا عفونت مزمن و مرگ شود.**

دوره پاسخ ایمنی و طبیعت ایمونوپاتوژنز عفونت‌های باکتریایی و ویروسی متفاوت است. برای باکتری‌ها کمپلمان و فراخوانی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها پاسخ آغازین هستند و آنها به سرعت التهاب مرتبط با بیماری را به راه می‌اندازند. آنتی‌بادی می‌تواند باکتری‌های خارج سلولی و توکسین‌های آنها را کنترل کنند.

اینترفرون‌ها، سلول‌های NK، پاسخ‌های CD4 TH1 و سلول‌های T کشنده CD8 سایتوتوکسیک در عفونت‌های ویروسی نسبت به عفونت‌های باکتریایی اهمیت بیشتری دارند. کمپلمان و نوتروفیل‌ها نقش محدودی در دفاع ویروسی دارد.

برای ویروس‌ها اینترفرون‌های تیپ I و سایتوکاین‌های

کادر ۳-۷: خلاصه‌ای از پاسخ‌های ضد ویروسی

اینترفرون

اینترفرون به وسیله RNA دو رشته‌ای القاء می‌شود، مانع از سنتز پروتئین سلولی یا تکثیر ویروس انولوپ‌دار می‌گردد.
اینترفرون، آغازگر وضعیت ضدویروسی در سلول‌های احاطه‌کننده است.
اینترفرون موجب مهار تکثیر موضعی ویروس می‌شود.
اینترفرون پاسخ‌های ضد ویروسی سیستمیک را فعال می‌کند.

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

به وسیله اینترفرون آلفا و اینترلوکین ۱۲ فعال می‌شوند، تولید اینترفرون گاما می‌کنند که ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را فعال می‌کنند.
سلول‌های NK سلول‌های آلوده به ویروس را هدف قرار می‌دهند و آن‌ها را می‌کشند (خصوصاً ویروس‌های انولوپ دار).

ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک

ماکرفاژها ذرات ویروسی را از خون پاکسازی می‌کنند.
ماکروفاژها ذرات ویروسی اپسونیزه را غیر فعال می‌کنند.
سلول‌های دندریتیک نابالغ (iDCS) موجب تولید IFN-α و سایر سایتوکین‌ها می‌شوند.
DC باعث شروع پاسخ سلول‌های T CD8 و TCD4 می‌شود.
DC و ماکروفاژها آنتی‌ژن را به سلول‌های TCD4 عرضه می‌کنند.

سلول‌های T

سلول‌های T برای کنترل عفونت‌های ویروسی غیر سایتولیتیک و انولوپ‌دار بکار می‌روند.
سلول‌های T پپتیدهای ویروسی عرضه شده توسط مولکول‌های کمپلکس سازگار نسجی (MHC) موجود بر روی سطوح سلولی را می‌شناسند.
پپتیدهای ویروسی آنتی‌ژنیک (اپی توپ‌های خطی) می‌تواند حاصل از هر پروتئین ویروسی (مانند گلیکو پروتئین‌ها، نوکلئو پروتئین‌ها) می‌باشند.
سلول‌های TCD8 سایتوتوکسیک به کمپلکس‌های پروتئین MHCI پپتید ویروسی بر روی سلول فعال پاسخ می‌دهند.
سلول‌های CD4T پاسخ‌های ضدویروسی را تحریک و تنظیم می‌کنند.

آنتی‌بادی

آنتی‌بادی ویروس خارج سلولی را خنثی می‌کنند.
آنتی‌بادی پروتئین‌های اتصالی ویروس (مانند گلیکوپروتئین‌ها، پروتئین‌های کپسیدی) را مهار می‌کند.
ساختار ویروس‌ها را ناپایدار می‌کند.
آنتی‌بادی باعث اپسونیزاسیون ویروس برای فاگوسیتوز می‌شود.
آنتی‌بادی باعث القای مرگ سلول هدف به وسیله آبشار کمپلمان و سایتوتوکسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی می‌شود.
آنتی‌بادی عفونت‌های ویروسی لیز کننده را رفع می‌کند.
آنتی‌بادی گسترش ویروسی به بافت هدف را مهار می‌کند.
وجود IgM نشان دهنده عفونت اخیر یا عود مجدد عفونت است.
IgG نسبت به IgM آنتی ویروس مؤثرتری است.
IgA ترشحی برای محافظت سطوح مخاطی مهم است.

بهبودی نیازمند از بین رفتن ویروس‌های آزاد (آنتی‌بادی) و سلول‌های تولیدکننده ویروس (از بین بردن به واسطه ایمنی سلولی است یا به وسیله ویروس).

DC: سلول، دندریتیک؛ IFN اینترفرون
Ig: ایمونوگلوبین؛ MHC، کمپلکس سازگاری نسجی اصلی؛ NK، سلول کشنده طبیعی، IL، اینترلوکین؛ RNA، ریبونوکلئیک اسید.

کادر ۴-۷. اینترفرون‌های نوع یک

تحریک

ریبونوکلئیک اسید دو رشته‌ای درطی تکثیر ویروس
مهار ویروسی سنتز پروتئین سلولی.
برهم‌کنش ویروس انولوپ دار با سلول دندریتیک پلاسما سایتوئید.

مکانیسم عمل

۱. سلول آلوده اولیه یا سلول دندریتیک پلاسما سایتوئید اینترفرون را آزاد می‌کنند.
۲. اینترفرون به گیرنده اختصاصی سطح سلول که بر روی سلول دیگر وجود دارد متصل می‌شود.
۳. اینترفرون وضعیت ضد ویروسی را القاء می‌کند.
سنتز پروتئین کیناز R (PKR)، ۲َ، ۵َ- الیگو آدنیلات سنتتاز و ریبونوکلئاز L.
۴. عفونت ویروسی سلول موجب فعال شدن این آنزیم‌ها می‌گردد.
۵. سنتز پروتئین مهار می‌شود تا تکثیر ویروسی مهارگردد.
تخریب mRNA (۲َ، ۵َ- الیگو آدنیلات سنتتاز و RNAsae (L)).
مهار گرد همایی ریبوزوم (PKR).
۶. شروع پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی علیه ویروس.
تحریک ایجاد علایم شبه آنفلوآنزا

دیگر پاسخ را آغاز می‌کنند و سبب می‌شود علائم اولیه با ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن، بیماری اختصاصی بافت و برطرف شدن عفونت ادامه یابد. درنتیجه دوره زمانی و طبیعت بیماری ویروسی و باکتریایی بسیار متفاوت هستند.

دفاع ذاتی

دفاع‌های ذاتی برای کنترل یک عفونت ویروسی کافی هستند و مانع بروز علائم می‌گردند. دمای بدن، تب، اینترفرون‌ها، سایر سایتوکین‌ها، سیستم فاگوسیتی تک هسته‌ای و سلول‌های NK نوعی پاسخ موضعی و سریع در برابر عفونت ویروسی ایجاد کرده و نیز موجب بروز دفاع ایمنی اختصاصی می‌شوند.

دمای بدن و تب می‌توانند تکثیر برخی ویروس‌ها را محدود کرده یا آنها را ناپایدار کنند. بسیاری از ویروس‌ها پایداری کمتری دارند (مانند ویروس هرپس سیمپلکس) یا نمی‌توانند در دمای ۳۷ درجه یا بالاتر رشد کنند (مانند رینوویروس). واکسن زنده آنفلوآنزا تخفیف حدت یافته است زیرا نمی‌تواند در بالای ۲۵ درجه سانتی‌گراد تکثیر یابد.

جدول ۲-۷. ویژگی‌های اصلی اینترفرون‌های انسانی (IFNs)

ویژگی	IFN-α	IFN-β	IFN-γ
نامگذاری‌های قبلی	اینترفرون لوکوسیتی تیپ I	اینترفرون فیبروبلاستی تیپ I	اینترفرون ایمنی تیپ II
ژن‌ها	‎>۲۰	۱	۱
جرم ملکولی (Da) *	۲۳۰۰۰-۱۶۰۰۰	۲۳۰۰۰	۲۰۰۰۰-۲۵۰۰۰
پایداری در اسید	پایدار ‡	پایدار	حساس
فعال‌کننده اولیه	ویروس‌ها	ویروس‌ها	فعال‌سازی ایمنی
منبع اصلی	اپیتلیوم، لوکوسیت‌ها	فیبروبلاست	سلول T یا NK
هومولوژی با اینترفرون آلفا	۱۰۰٪	۳۰-۵۰٪	‎<۱۰٪

*جرم ملکولی فرم مونومریک.

‡ بیشتر ساب تیپ‌ها اما نه همه آن‌ها

عفونت ویروسی می‌تواند منجر به رهایی سایتوکاین‌ها (مانند TNF، IL-1) و اینترفرون از سلول‌های عفونی، سلول‌های دندریتیک نابالغ و ماکروفاژها شود. RNA ویروسی (مخصوصا RNA دو رشته‌ای)، DNA و برخی از گلیکوپروتئین‌های ویروسی فعال کننده‌های قوی TLRs متصل به غشاء می‌باشند و اسیدهای نوکلئیک ویروسی نیز می‌توانند گیرنده‌های الگوی پاتوژن سیتوپلاسمی را برای ایجاد اینترفرون و پاسخ‌های سایتوکین راه اندازند. این فاکتورهای پروتئینی محلول پاسخ‌های اولیه سیستمیک و موضعی را راه می‌اندازند. ایجاد تب و تخریب سیستم ایمنی دو اثر از اثرات سیستمیک می‌باشند.

سلول‌های **دندریتیک و سیستم فاگوسیتی** تک هسته‌ای ویروس و بقایای سلولی حاصل از سلول‌های عفونی شده با ویروس را فاگوسیت می‌کنند. ماکروفاژهای موجود در کبد (سلول‌های کوپفر) و طحال سریعاً بسیاری از ویروس‌ها را از خون پاک می‌کنند. آنتی‌بادی و کمپلمان با اتصال به ویروس برداشت آن را توسط ماکروفاژها آسان می‌کنند (اپسونیزاسیون). سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها نیز آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند و منجر به آزاد شدن IL-1، IL-12 و IFN-α برای توسعه ایمنی ذاتی و شروع پاسخ‌های ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن می‌گردند. سلول‌های دندریتیک پلاسما سایتوئید در خون تولید میزان زیادی IFN-α و سایر سایتوکاین‌ها در پاسخ به وجود ویروس در خون (ویرمی) می‌کنند.

سلول‌های NK توسط اینتروفرون‌های آلفا و بتا و IL-12 برای کشتن سلول‌های آلوده به ویروس فعال می‌شوند. عفونت ویروسی ممکن است بیان آنتی‌ژن‌های MHC را کاهش دهد یا اینکه باعث تغییراتی در کربوهیدرات‌های موجود بر روی پروتئین‌های سطحی شود تا سیگنال‌های سایتولیتیک را برای سلول‌های NK تولید نماید.

اینترفرون

اینترفرون (Interferon) اولین بار توسط Isaacs و Lindemann توصیف شد و بعنوان فاکتوری مطرح گردید که در تکثیر بسیاری از ویروس‌های مختلف تداخل می‌کند. اینترفرون اولین دفاع فعال بدن علیه عفونت ویروسی، یک سیستم اخطار اولیه در سطوح موضوعی و سیستمیک است. علاوه بر فعال‌سازی دفاع ضد ویروسی سلول هدف به منظور بلوکه کردن تکثیر ویروس، اینترفرون‌ها پاسخ ایمنی را فعال می‌کنند و شناسایی سلول عفونی را توسط سلول T افزایش می‌دهد. اینتروفرون دفاع بسیار مهمی علیه عفونت است اما همچنین عامل بروز علائم سیستمیک مرتبط با بسیاری از عفونت‌های ویروسی همچون بیقراری، خستگی، لرز و تب (علایم غیر اختصاصی شبه آنفولانزا) می‌باشد. اینترفرون تیپ یک فاکتوری است که سبب ایجاد لوپوس اریتماتوز سیستمیک نیز می‌شود.

IFNها خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که براساس خصوصیات مختلفی شامل اندازه، پایداری، منشاء سلولی و طریقه عملکرد از یکدیگر متمایز می‌شوند (جدول ۲-۷). اینترفرون α(IFN-α) و اینترفرون β (IFN-β) اینترفرون‌های تیپ یک می‌باشد که در بسیاری از خصوصیات از جمله هومولوژی ساختاری و نحوه عملکرد

مشترک هستند. سلول‌های B، سلول‌های اپی تلیال، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نابالغ اینترفرون آلفا (IFN-α) می‌سازند. سلول‌های دندریتیک پلاسما سایتوئید در خون، در پاسخ به ویرمی، میزان زیادی اینترفرون آلفا تولید می‌کنند. فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌ها در پاسخ به عفونت ویروسی و سایر ترکیبات، اینترفرون بتا (IFN-β) تولید می‌کنند. اینترفرون لامبدا [IFN-λ] یک اینترفرون تیپ ۳ است که دارای فعالیتی شبیه به اینترفرون آلفا می‌باشد و جهت پاسخ‌های ضد آنفلوآنزا مهم است. اینترفرون گاما (IFN-γ) اینترفرون تیپ ۲ می‌باشد و سایتوکاینی است که توسط سلول‌های NK و T فعال شده در مراحل بعدی عفونت ساخته می‌شود. گرچه IFN-γ مانع تکثیر ویروس می‌شود اما ساختمان و نحوه عملکرد آن با سایر اینترفرون‌ها متفاوت است. IFN-γ همچنین به عنوان **فاکتور فعال کننده ماکروفاژ** شناخته شده است و جزئی از پاسخ TH1 تعریف می‌شود.

بهترین محرک تولید IFN-α و IFN-β، RNA دو رشته‌ای (ds RNA) است که به عنوان واسطه‌های تکثیری RNA ویروس‌ها یا از واکنش RNAs پیامبر (mRNAs) سنس و آنتی سنس برای برخی از DNA ویروس‌ها تولید می‌شود (کادر ۵-۷). یک مولکول dsRNA در هر سلول برای تحریک تولید اینترفرون کافی است. واکنش برخی از ویروس‌های انولوپ دار (مثلا هرپس سیمپلکس ویروس و ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)) با سلول‌های دندریتیک پلاسما سایتوئید منجر به تولید IFN-α می‌شود. در مسیری دیگر، مهار سنتز پروتئین در سلول آلوده به ویروس می‌تواند تولید پروتئین مهار کننده ژن اینترفرون را کاهش دهد و اجازه می‌دهد ژن اینترفرون بیان شود. محرک‌های غیر ویروسی اینترفرون شامل:

(۱) میکروارگانیسم‌های درون سلولی (مانند مایکوباکتریوم‌ها، قارچ‌ها و پرتوزوآها).

(۲) فعال کننده‌های TLRs یا میتوژن‌های معین (مانند اندوتوکسین‌ها، فیتوهماگلوتینین).

(۳) پلی نوکلئوتیدهای دو رشته‌ای (مانند پلی I:C، پلی dA:dT).

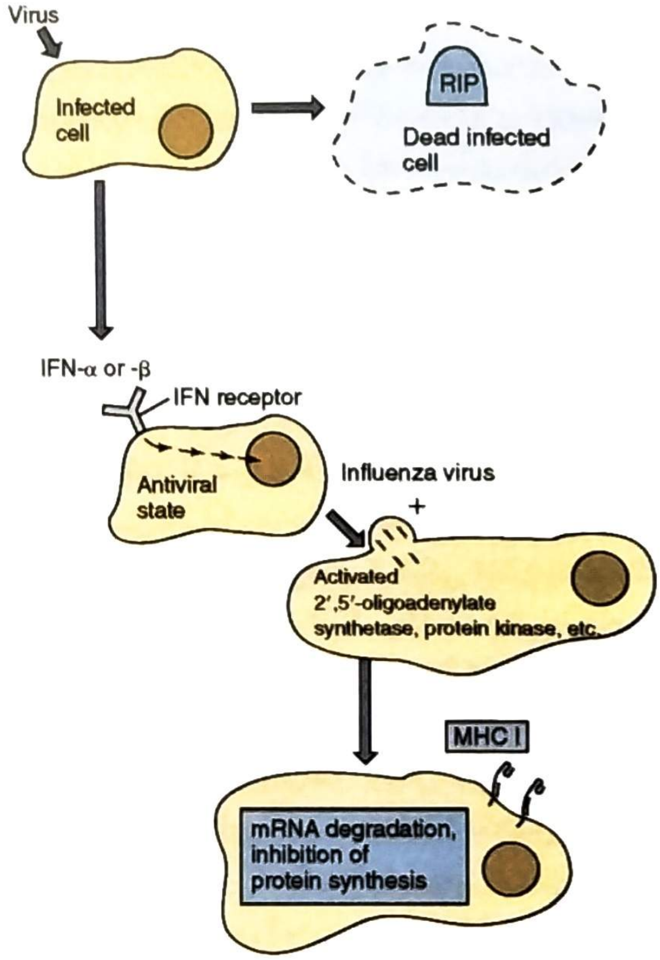
(۴) پلیمرهای پلی آنیون مصنوعی (مانند: پلی سولفات‌ها، فسفات‌ها و پیران (Pyran)).

(۵) آنتی بیوتیک‌ها (مانند کانامایسین، سیکلوهگزامید).

(۶) ترکیبات مصنوعی با وزن مولکولی پایین (مانند تیلورون (Tilorone)، رنگ‌های آکریدین).

اینترفرون به گیرنده‌های اختصاصی بر روی سلول‌های مجاور متصل شده و منجر به تحریک تولید پروتئین‌های ضد ویروسی می‌شود (وضعیت ضد ویروسی **(The Antiviral State)**). به هر حال، این پروتئین‌های ضد ویروسی غیر فعال هستند تا اینکه آن‌ها به dsRNA متصل شوند. اثرات بزرگ ضد ویروسی اینترفرون توسط دو آنزیم ۲´،۵´ -**اولیگوآدنیلات سنتتاز** (2´,5´-oligoadenylate Synthetase) (یک پلیمراز غیر معمول) و پروتئین کیناز R **(Protein Kinase R (PKR))** (شکل ۵-۷) تولید می‌شود و برای آنفولانزا **پروتئین mx** (mx Protein) نیز ضروری می‌باشد. عفونت ویروسی سلول و تولید dsRNA موجب فعال شدن آنزیم‌ها می‌گردد و آبشاری از وقایع بیوشیمیایی به راه می‌افتد که منجر به (۱) مهار سنتز پروتئین به وسیله فسفوریلاسیون PKR، یک فاکتور آغازگر ریبوزومی (فاکتور شروع کننده طویل‌سازی آلفا دو (eIF-2α)) و (۲) تجزیه mRNA (ترجیحاً mRNA ویروسی) توسط ریبونوکلئاز L که توسط ۲´،۵´ - اولیگو آدنوزین فعال می‌شود. PKR و ریبونوکلئاز L به ترتیب به RNA دورشته‌ای و ۲´،۵´- اولیگوآدنوزین متصل می‌شوند، همانند دانه‌های روی یک زنجیر، و سپس هر یک به دیگری متصل می‌شوند تا تشکیل مولتی‌مرها را داده و فعال شوند. این روند بر روی کارخانه سنتز پروتئین سلولی اثر کرده و از همانندسازی ویروس جلوگیری می‌کند. باید تأکید کرد که اینترفرون نمی‌تواند مستقیماً تکثیر ویروسی را مهار کند. حالت ضد ویروسی ۲ تا ۳ روز طول می‌کشد که این مدت ممکن است برای تخریب ویروس توسط سلول بدون این که سلول کشته شود، کافی باشد. بسیاری از ویروس‌ها دارای مکانیسم‌هایی برای فرار از پاسخ اینترفرون یا مهار آن هستند.

اینترفرون‌ها ایمنی سلولی را با فعال کردن سلول‌های مؤثر تحریک می‌کنند و توانایی شناسایی سلول هدف آلوده به ویروس را افزایش می‌دهند. اینترفرون‌های تیپ یک سلول‌های NK را فعال می‌کنند و در فعال‌سازی سلول‌های CD8T همکاری می‌نمایند. اینترفرون و *سلول‌های NK فعال شده یک دفاع اولیه، موضعی و طبیعی را علیه عفونت*

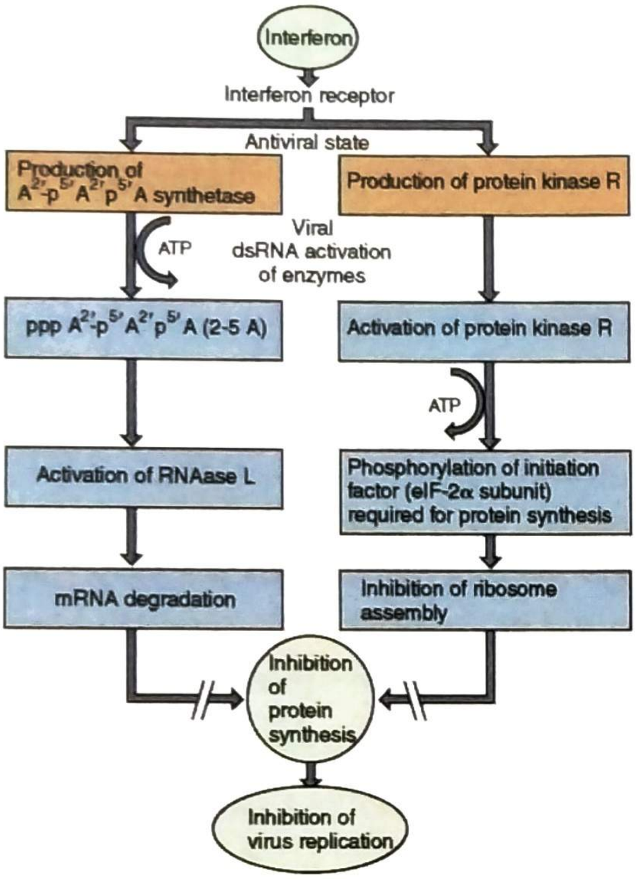


شکل ۴-۷. القای وضعیت ضد ویروسی به وسیله اینترفرون آلفا و اینترفرون بتا، اینترفرون در پاسخ ضد ویروسی تولید می‌شود اما نمی‌تواند سلول آلوده را تحت تأثیر قرار دهد. اینترفرون به گیرنده سطح سلول که بر روی سایر سلول‌ها قرار دارد می‌چسبد و تولید آنزیم‌های ضد ویروسی را القاء می‌کند (حالت ضد ویروسی). عفونت و تولید RNA دو رشته‌ای موجب فعال شدن فعالیت ضد ویروسی می‌گردد. MHC I: آنتی‌ژن سازگار سنجی اصلی نوع I.

ویروسی ایجاد می‌کنند. IFN-α و IFN-β بیان آنتی‌ژن‌های MHC-I را افزایش می‌دهند و توانایی سلول را برای ارائه دادن آنتی‌ژن بالا می‌برند و سلول را هدف بهتری برای سلول‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) قرار می‌دهند.

فعال شدن ماکروفاژها توسط IFN-γ موجب افزایش IFN-α و IFN-β ترشحی از دیگر تعدیل کننده‌های پاسخ بیولوژیکی، فاگوسیتوز، عود و پاسخ‌های التهابی می‌گردد. IFN-γ موجب افزایش بیان آنتی‌ژن‌های MHC-II روی ماکروفاژ می‌شود تا به تقویت عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T کمک کند.

اینترفرون همچنین دارای اثرات تنظیمی وسیعی روی



شکل ۵-۷. دو روش اصلی برای ممانعت از سنتز پروتئین ویروسی توسط اینترفرون. یکی از مکانیسم‌ها، القاء نوعی پلیمراز غیر معمولی (۲َ-۵َ- الگیو آدنیلات سنتتاز [2-5A]) است که در اثر RNA دو رشته‌ای (dsRNA) فعال می‌شود. آنزیم فعال شده یک آدنین غیر معمول را با یک اتصال ۲َ-۵َ فسفودی استرازی سنتز می‌کند. الیگومر RNase L را فعال می‌کند که RNA پیامبر mRNA را تجزیه می‌کند. مکانیسم دیگر شامل القاء پروتئین کیناز R (PKR) است که به وسیله فسفریلاسیون فاکتور آغازگر طویل سازی (eIF−2α) از تجمع ریبوزوم و در نتیجه شروع سنتز پروتئین جلوگیری می‌کند. ATP: آدنوزین تری فسفات.

رشد سلول، سنتز پروتئین و پاسخ ایمنی است. هر سه تیپ اینترفرون موجب مهار تکثیر سلولی در دوزهای مناسب می‌شوند.

اینترفرون نوترکیب مهندسی شده ژنتیکی بعنوان یک درمان ضد ویروسی برای برخی از عفونت‌های ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد (مانند ویروس‌های پاپیلومای انسانی، هپاتیت C). درمان مؤثر نیاز به استفاده صحیح از ساب تیپ‌های اینترفرون و تحویل سریع در غلظت مناسب می‌باشد. استفاده از اینترفرون β برای درمان مولتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis) براساس پیشگیری از عرضه پروتئین پایه میلین به سلول‌های دندریتیک (DCs)

استفاده می‌شود. اینترفرون‌ها همچنین بصورت آزمایشی برای درمان سرطان‌های خاص به کار می‌روند. به هر حال، *درمان با اینترفرون اثرات جانبی شبه آنفولانزایی همچون لرز، تب و خستگی دارد.*

ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن

هدف ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن حذف ویروس‌های آزاد و سلول‌های تولیدکننده ویروس است، اما گاهی اوقات تنها می‌تواند عفونت مزمن را کنترل کند. ایمنی هومورال و ایمنی سلولی نقش‌های متفاوتی در پاکسازی عفونت‌های ویروسی (یعنی ریشه کنی ویروس از بدن) بازی می‌کنند. ایمنی هومورال (آنتی‌بادی) عمدتاً روی ویروس‌های خارج سلولی نقش مهمی را ایفا می‌کند در حالی که ایمنی به واسطه سلول (سلول‌های T) به طور مستقیم به سلول تولید کننده ویروس حمله می‌کند.

ایمنی هومورال

تمامی پروتئین‌های ویروسی عملاً برای سلول میزبان بیگانه بوده و ایمونوژن می‌باشند (یعنی قادر به تحریک پاسخ آنتی‌بادی هستند). به هر حال، همه ایمونوژن‌ها موجب ایمنی حفاظتی نمی‌شوند.

آنتی‌بادی پیش روی بیماری را از طریق **خنثی سازی و اپسونیزاسیون** ویروس آزاد از سلول مهار می‌کند. پاسخ‌های محافظتی آنتی‌بادی نسبت به پروتئین‌های کپسید ویروسی ویروس‌های برهنه و گلیکوپروتئین‌های ویروس‌های پوشش‌دار که با گیرندهای سطح سلول (پروتئین‌های اتصالی ویروس) واکنش می‌دهند، تولید می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند ویروس‌ها را به وسیله جلوگیری از واکنش آن‌ها با سلول‌های هدف یا ناپایدار کردن آن‌ها و سپس تجزیه و متلاشی کردن آن‌ها خنثی کنند. آنتی‌بادی با اتصال به ویروس آن را اپسونیزه کرده و موجب افزایش برداشت و پاکسازی آن توسط ماکروفاژ می‌شود. آنتی‌بادی با شناسایی سلول‌های آلوده می‌تواند سایتوتوکسیتی سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) را به وسیله سلول‌های NK تحریک کند. آنتی‌بادی علیه دیگر آنتی‌ژن‌های ویروسی ممکن است جهت آنالیز سرولوژیکی عفونت ویروسی مفید باشد.

مهم‌ترین نقش ضد ویروسی آنتی‌بادی جلوگیری از انتشار ویروس‌های خارج سلولی به سلول‌های دیگر است. آنتی‌بادی به ویژه در محدود کردن انتشار ویروس در نتیجه ورود ویروس به خون **(Viremia)** و جلوگیری از رسیدن ویروس به بافت هدف به منظور ایجاد بیماری دارای اهمیت است. آنتی‌بادی بیشترین تأثیر را در پاک سازی عفونت‌های سایتولتیک دارد. *به دلیل اینکه ویروس در کارخانه سلول کشته می‌شود و آنتی‌بادی ویروس خارج سلولی را ریشه کن می‌کند پاکسازی اتفاق می‌افتد.*

ایمنی ناشی از سلول T

ایمنی سلولی موجب تولید آنتی بادی می‌شود و پاسخ‌های التهابی (سلول‌های T کمکی CD4) را تحریک می‌نماید و سلول‌های آلوده را می‌کشد (سلول‌های T سیتوتوکسیک [عمدتا سلول‌های CD8]). پاسخ **CD4 TH1** معمولاً مهمتر از پاسخ‌های TH2 در کنترل عفونت ویروسی مخصوصاً ویروس‌های پوشش‌دار و غیر سیتولیتیک می‌باشد. سلول‌های T کشنده CD8 همچنین می‌توانند آپوپتوز سلول‌هایی که پپتیدهای ویروسی‌شان توسط پروتئین MHC کلاس I به رسپتور سلول T عرضه شده را تحریک نمایند. پپتیدهایی که روی MHC کلاس I بیان می‌شوند همان آنتی‌ژن‌هایی هستند که از سنتز پروتئین‌های ویروسی در داخل سلول عفونی (مسیر اندوژن) بدست آمده‌اند. پروتئین‌های ویروسی که این پپتیدها از آن مشتق شده‌اند (مثلا پروتئین‌های ویروسی داخل سلولی و بین سلولی، پروتئین‌های هسته‌ای، پروتئین‌های با پردازش یا تاخوردگی نامناسب [آشغال سلولی]) ممکن است تولید آنتی‌بادی حفاظتی را سبب نشوند. برای مثال پروتئین‌های ماتریکس و نوکلئوپروتئین‌های ویروس آنفولانزا و پروتئین (هسته‌ای) ICP4 هرپس سیمپلکس ویروس همه اهدافی برای لیز توسط CTLها محسوب می‌شوند اما نمی‌توانند آنتی‌بادی‌های حفاظتی را تحریک کنند. یک **سیناپس ایمنی (Immune synaps)** به وسیله واکنش TCR با MHC کلاس I، رسپتورهای کمکی و مولکول‌های چسبیده تشکیل می‌شود و **پرفورین (Perforin)** قالبی شبیه به منفذ غشایی که کمپلمان ایجاد می‌کند تشکیل می‌دهد و گرانزیم‌ها (Granzymes) (آنزیم‌های تجزیه کننده) به درون این فضای بین CTL و سلول هدف آزاد می‌شود و منجر به

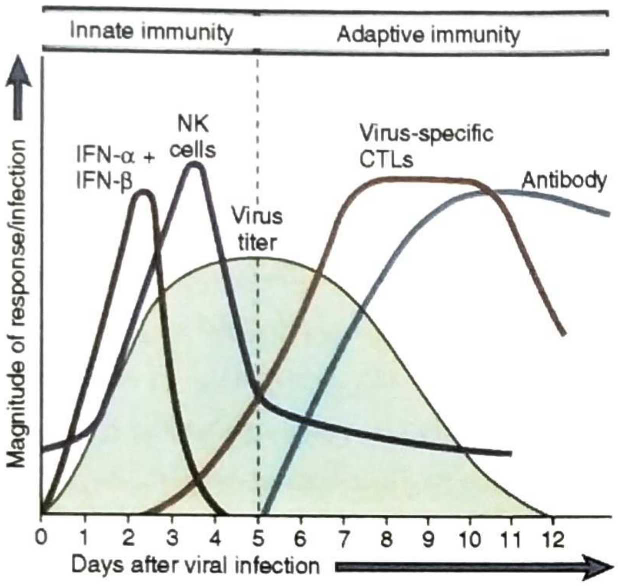
آپوپتوز در سلول هدف می‌گردد. واکنش بین پروتئین Fas لیگاند موجود بر روی T سل‌های CD4 یا CD8 با پروتئین Fas موجود بر روی سلول هدف نیز می‌تواند سبب تحریک آپوپتوز شود. *CTLs، سلول‌های آلوده را از بین می‌برد و در نتیجه منبع ویروس جدید را حذف می‌کند.*

پاسخ CD8 سلول T احتمالاً به عنوان یک دفاع ضد عفونت ویروسی تکامل یافته است. ایمنی سلولی به ویژه در حذف عفونت‌های ناشی از ویروس‌های ایجاد کننده سین‌سی‌شیوم (Syncytia-forming Viruses) (مانند ویروس‌های سرخک، هرپس سیمپلکس، واریسلا زوستر و HIV) نقش دارد چرا که این ویروس بدون آنکه با آنتی‌بادی برخورد نماید از سلولی به سلول دیگر انتشار می‌یابند، همچنین این ایمنی در حذف ویروس‌های غیر سایتولتیک (مانند ویروس‌های هپاتیت A و ویروس سرخک) نقش دارد. TCD8 سلول‌های T در تعامل با نورون‌ها، ویروس‌های نهفته (هرپس سیمپلکس ویروس، ویروس واریسلازوستر، پاپیلوما ویروس و JC) را بدون اینکه بکشند، کنترل می‌کنند.

پاسخ ایمنی در برابر درگیری ویروسی

درگیری اولیه ویروسی

پاسخ‌های ایمنی ذاتی ابتدایی‌ترین پاسخ در برابر درگیری ویروسی است و اغلب برای جلوگیری از گسترش ویروس کافی می‌باشد (شکل ۳-۷ و نیز شکل ۶-۷ را ببینید). **اینترفرون نوع یک** در پاسخ به اکثر عفونت‌های ویروسی برای حفاظت از سلول‌های مجاور ایجاد می‌شود و موجب افزایش بیان MHC بر روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن و حذف سلول‌های عفونی توسط فعال کردن سلول‌های NK و پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. ویروس و ترکیبات ویروسی آزاد شده از سلول‌های عفونی به وسیله سلول‌های دندریتیک نابالغ فعال فاگوسیت شده و این سلول‌ها تولید سایتوکین می‌کنند و سپس به سمت غدد لنفاوی حرکت می‌نمایند. ماکروفاژهای موجود در کبد و طحال دارای اهمیت ویژه‌ای در حذف ویروس از جریان خون می‌باشند (فیلترها). این سلول‌های فاگوسیتی آنتی‌ژن‌های ویروسی را تجزیه و پردازش می‌کنند. سلول‌های دندریتیک قطعات پپتیدی مناسب را برای عرضه



شکل ۶-۷. دوره زمانی پاسخ‌های ایمنی ضدویروسی. CTL، لنفوسیت T سایتوتوکسیک؛ IFN-γ، اینترفرون گاما.

به سلول‌های TCD4 به MHC کلاس II می‌چسبانند و همچنین می‌توانند سبب عرضه متقاطع این آنتی‌ژن‌ها بر روی مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های CD8 T برای شروع پاسخ شوند. APCها همچنین می‌توانند IL-1، IL-6 و IFN−α را آزاد کنند و سبب ایجاد تب شوند و یا با تولید IL-12 سبب فعال شدن سلول‌های T کمکی و تولید سایتو کاین اختصاصی (پاسخ TH1) شوند. اینترفرون نوع یک و این سایتوکین‌ها سبب تحریک علائم شبه آنفلوآنزا اولیه بسیاری از عفونت‌های ویروسی می‌شوند. سلول‌های T فعال شده به طرف جایگاه عفونت و مناطق B-Cell غده لنفاوی حرکت می‌کنند و ماکروفاژها و سلول‌های B آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند و به وسیله سلول‌های T تحریک می‌شوند.

پاسخ‌های ایمنی ضدویروسی نیاز به حداقل ۸ روز دارند تا پس از اینکه ویروس وقت انتشار داشته باشد، گسترش یابند. سلول‌های CD4 T و CD8، ۷ تا ۱۰ روز پس از عفونت وجود دارند که تقریباً شبیه زمان IgG سرم است. در طول عفونت تعداد سلول‌های TCD8 اختصاصی برای آنتی‌ژن ممکن است تا ۱۰۰۰۰۰ برابر افزایش یابند. سلول‌های TCD8 اختصاصی برای آنتی‌ژن به سمت محل عفونت حرکت کرده و سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند. شناسایی و اتصال به سلول‌های هدف عرضه کننده پپتید ویروسی همراه با MHC کلاس I موجب تحریک آپوپتوزیس و کشتار

سلول‌های هدف می‌گردد که این عمل از طریق آزادسازی پرفورین و گرآنزیم (برای تخریب غشاء سلولی) و یا از راه اتصال به لیگاند Fas به Fas بر روی سلول هدف انجام می‌شود. IgG و IgA پس از ۷ تا ۱۰ روز تولید می‌شوند. IgA ترشحی در پاسخ به درگیری ویروسی در سطوح مخاطی نواحی باز بدن (مانند چشم‌ها، دهان و سیستم‌های مجاری تنفسی و گوارشی) تولید می‌شود. پاکسازی عفونت در مرحله بعد رخ می‌دهد، زمانی که آنتی‌بادی کافی برای خنثی‌سازی تمام دودمان ویروس وجود داشته باشد یا زمانی که ایمنی سلولی قادر باشد به سلول‌های عفونی برسد و آن‌ها را حذف کند. *برای پاکسازی اکثر عفونت‌های ویروسی غیر سایتولیتیک و پیشرفته، علاوه بر آنتی‌بادی خنثی‌کننده ویروس آزاد* پاسخ‌های وابسته به TH1 برای کشتن کارخانه ویروسی عفونت لازم هستند.

عفونت‌های ویروسی مغز و چشم می‌توانند موجب صدمه شدیدی شوند زیرا این بافت‌ها نمی‌توانند آسیب بافتی را ترمیم کنند و **جایگاه‌های خاص ایمونولوژیکی** بدن هستند. پاسخ‌های سلول T برای جلوگیری از تخریب شدید بافتی مهار می‌شوند که همراه با التهاب است. پاسخ‌های TH17 و نوتروفیل‌های اختصاصی علیه ویروس هرپس سیمپلکس و سایر عفونت‌های ویروسی چشم آغاز می‌شوند.

برای بسیاری از عفونت‌های ویروسی قبل از اینکه پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T ایجاد شوند عفونت ویروس گسترش می‌یابد، در تمام بدن منتشر شده و بافت هدف (مثلاً مغز، آنسفالیت؛ کبد، هپاتیت) را عفونی می‌کند. در نتیجه پاکسازی عفونت گسترش یافته نیاز به پاسخ ایمنی بزرگتر و قوی می‌باشد که اغلب شامل ایمنوپاتوژنز و آسیب بافتی بوده و سبب ایجاد علائم بیماری می‌گردد.

درگیری ثانویه ویروسی

در هر جنگی در صورتی که هویت و منشاء دشمن مشخص باشد و اگر از تثبیت جای پای آن بتوان جلوگیری کرد از بین بردن آن آسان‌تر است. به طور مشابهی در بدن انسان ایمنی اولیه که توسط عفونت قبلی یا واکسیناسیون به وجود می‌آید، باعث هدایت سریع و اختصاصی ایمنی برای جلوگیری از علائم بیماری، تقویت پاکسازی سریع ویروس و مهار گسترش خونی ویروس از جایگاه اولیه عفونت به بافت هدف برای جلوگیری از عفونت می‌شود. به همین دلیل اکثر درگیری‌های ویروسی ثانویه بدون علامت هستند. آنتی‌بادی و سلول‌های B و T خاطره‌ای در ایمنی میزبان حضور دارند تا ایجاد یک پاسخ تقویتی (Booster) وسیع و سریع در برابر ویروس نمایند. IgA سریعاً تولید می‌شود تا یک دفاع مهم در برابر عفونت مجدد از طریق نواحی طبیعی باز بدن ایجاد نماید اما فقط بصورت گذرا تولید می‌گردد.

نتیجه پاسخ ایمنی در برابر عفونت ویروسی توسط میزبان، ویروس و فاکتورهای دیگر تعیین می‌شود. فاکتورهای میزبان شامل زمینه ژنتیکی، سطح ایمنی، سن و سلامت عمومی فرد می‌باشند. فاکتورهای ویروسی شامل سویه ویروسی، دوز عفونت و راه ورود ویروس می‌باشد. زمان مورد نیاز برای ایمنی حفاظتی اولیه، گسترش پاسخ، میزان کنترل عفونت، پتانسیل ایمونوپاتولوژی (فصل ۳۷ را ببینید) در نتیجه عفونت پس از عفونت اولیه و درگیری مجدد با یکدیگر فرق دارد.

مکانیسم‌های ویروسی جهت فرار از پاسخ ایمنی

فاکتور اصلی در بیماریزایی ویروس توانایی فرار از پاکسازی سیستم ایمنی می‌باشد. ویروس‌ها ممکن است با فرار از شناسایی، جلوگیری از فعال شدن یا مهار ارسال پاسخ ایمنی از پاکسازی توسط سیستم ایمنی فرار کنند. مثال‌های اختصاصی در جدول ۳-۷ آمده است. برخی از ویروس‌ها حتی پروتئین‌های خاصی را کد می‌کنند که سبب مهار پاسخ ایمنی می‌شوند.

ایمونوپاتوژنز ویروس

علائم بسیاری از بیماری‌های ویروسی نتیجه فعالیت سایتوکاین یا پاسخ‌های ایمنی بیش از حد می‌باشد. علائم شبه سرماخوردگی آنفولانزا و بسیاری از ویروس‌ها که باعث ایجاد ویرمی (Viremia) می‌شوند (مانند آربوویروس‌ها) ناشی از اینترفرون‌ها و دیگر پاسخ‌های سایتوکینی تحریک شده توسط ویروس می‌باشد. آنتی‌بادی با میزان زیادی از آنتی‌ژن‌های ویروسی در خون واکنش می‌دهد مانند آنچه که در عفونت هپاتیت B رخ می‌دهد و می‌تواند منجر به بیماری‌های کمپلکس ایمنی شود. راش سرخک، آسیب شدید بافتی به مغز در ارتباط با آنسفالیت (*itis* به معنی

جدول ۳-۷. مثال‌هایی از فرار ویروسی از پاسخ‌های ایمنی

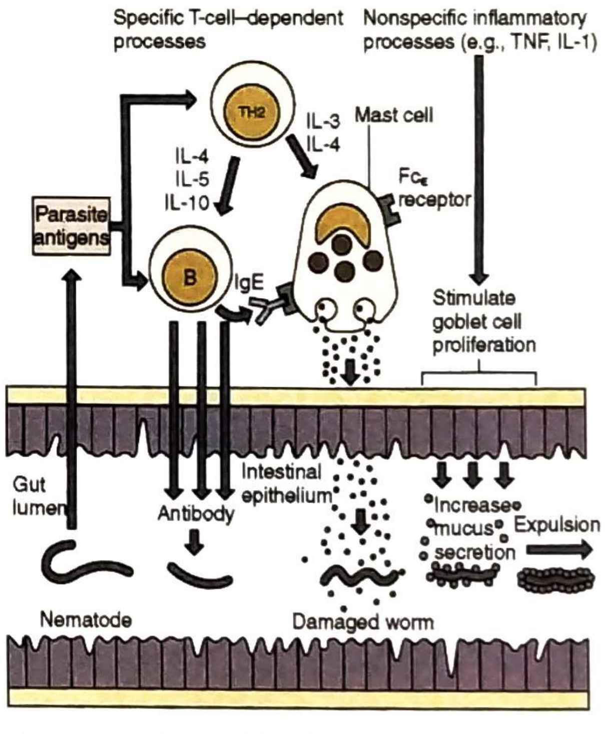
مکانیسم	مثال‌های ویروسی	عملکرد
پاسخ هومورال		
مخفی شدن از آنتی‌بادی	هرپس ویروس‌ها، رترو ویروس‌ها	عفونت نهفته
	هرپس سیمپلکس ویروس، ویروس واریسلا زوستر، پارامیکسوویروس‌ها، ویروس‌های نقص ایمنی انسانی	عفونت سلول به سلول (تشکیل سنسشیوم)
تغییر آنتی ژنی	لنتی ویروس‌ها (ویروس نقص ایمنی انسانی)	تغییر ژنتیکی پس از عفونت
	ویروس آنفولانزا	تغییرات آنتی‌ژنی سالیانه (دریفت)، تغییرات پاندمیک (شیفت)
ترشح آنتی‌ژن مهار کننده	ویروس هپاتیت B	آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B
اینترفرون		
مهار تولید	ویروس هپاتیت B	ممانعت از رونویسی اینترفرون
	ویروس اپشتاین بار	آنالوگ IL-10 (BCRF-1) تولید IFN-γ را مهار می‌نماید.
مهار عملکرد	آدنوویروس	مهار فرا تنظیم بیان MHC، VA1 منجر به مهار فعال شدن پروتئین کیناز القاء شده توسط اینترفرون (PKR) به وسیله RNA دو رشته‌ای می‌شود.
	ویروس هرپس کمپلکس	غیر فعال کردن PKR و فعال کردن فسفاتاز (PP1) برای فعال شدن معکوس فاکتور شروع کننده برای سنتز پروتئین
عملکرد سلول ایمنی		
نقص عملکرد دندریتیک سل (DC)	سرخک و هپاتیت C	تحریک IFN-β که عملکرد سلول دندریتیک را مهار می‌کند.
نقص عملکرد لنفوسیت	ویروس هرپس سیمپلکس	جلوگیری از کشتار T سل CD8
	ویروس نقص ایمنی انسان	کشتن T سل‌های CD4 و تغییر ماکروفاژها
	ویروس سرخک	مهار سلول‌های NK، T و B
فاکتورهای سرکوب کننده ایمنی	ویروس اپشتین بار	BCRF-1 (مشابه IL-10) موجب مهار پاسخ‌های سلول‌های T کمکی CD4 TH1 می‌شود.
کاهش عرضه آنتی‌ژن		
کاهش بیان MHC کلاس I	آدنوویروس ۱۲	مهار رونویسی MHC کلاس I پروتئین 19KDa (ژن E3) به زنجیره سنگین MHC کلاس I متصل شده و مانع از جابجایی آن به سطوح سلول می‌شود.
	سایتومگالوویروس	پروتئین H30I موجب مهار بیان سطحی β2-میکروگلوبولین و مولکول‌های MHC کلاس I می‌گردد.
	ویروس هرپس سیسمپلکس	ICP47 با مهار TAP، باعث ممانعت از ورود پپتید به ER و اتصال به مولکول‌های MHC کلاس I می‌گردد.
ممانعت از التهاب		
	پاکس ویروس، آدنوویروس	مهار عملکرد IL-1 یا فاکتور نکروز دهنده تومور

DC: سلول‌های دندریتیک، ER: شبکه اندوپلاسمی، ICP47: پروتئین سلول عفونی شده ۴۷، IFN : اینترفرون، IL: اینترلوکین، KDa: کیلودالتون، MHC I: کمپلکس سازگاری سنجی تیپ I ، NK: کشنده طبیعی، PKR: پروتئین کیناز، PMN: نوتروفیل‌های چند هسته‌ای، TAP: انتقال دهنده مرتبط با تولید آنتی‌ژن.

کادر ۵–۷ . خلاصه‌ای از پاسخ‌های ضدقارچی

پپتیدهای ضد میکروبی تولیدشـده سلول‌های اپی‌تلیال، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها دفاع اصلی هستند.
نوتروفیل‌ها بسـیار مهم هسـتند. آنها گونه‌های اکسـیژن واکنشـی و ترکیبـات ضدقارچی آزاد می‌کننـد و قارچ‌ها را فاگوسیت می‌کنند.
ماکروفاژها نیز مهم هستند.
پاسـخ‌های TH17 عملکرد ضدقارچی نوتروفیل‌ها و سلول اپی‌تلیال و تولید پپتیـد ضدمیکروبی را مجدداً فعال می‌کنند اما التهاب را تقویت می‌نمایند.
پاسـخ‌های **TH1** عملکردهـای ماکروفاژ را مجـدداً فعال می‌نماینـد اما التهاب را تقویت می‌کنند. تشـکیل گرانولوما برای عفونت‌های درون سلولی (هیستوپلاسما) مهم است.
پاسـخ‌های **TH2** یعنی از طریـق G(Ig) و IgA می‌تواند اتصـال قارچ‌ها و فعالیت توکسـین را بلوکـه کنند اما IgE می‌تواند آلرژی و آسم را تقویت کند.

التهاب می‌باشد) هرپس سیمپلکس ویروس و آسیب بافتی و علائم ناشـی از هپاتیت بدلیل پاسـخ‌های ایمنی سلولی است. پاسخ‌های تهاجمی‌تر سـلول NK و سلول T بالغین سبب برانگیختن برخی از بیماری‌هایی که در دروان کودکی ملایم بوده‌اند از قبیل ویروس واریسـلا زوستر، مونوکلئوز عفونی ویروس اپشـتین بار و عفونت هپاتیت B می‌شوند. بـه علت نبود چنین پاسـخی در دوران کودکی آن‌ها را به سـمت عفونت هپاتیت B مزمن سـوق می‌دهد زیرا پاسخ



شـکل ۷–۷. چگونگی حذف نماتودها از روده. پاسـخ TH2 برای تحریک تولید آنتی‌بادی بسـیار مهم می‌باشد. آنتی‌بادی می‌تواند به کرم آسـیب برسـاند. IgE مرتبط با ماست سـل‌ها، رهایی هیسـتامین و مواد سـلولی نیز در این تخریب شرکت می‌کنند. افزایش ترشـحات مخاطی نیز موجب افزایش تخریب می‌شود. TNF، فاکتورنکروز دهنده تومور، IL؛ اینترلوکین.

کافی برای کشتن سلول‌های آلوده و پاکسازی عفونت وجود ندارد.

عفونت‌های ویروسـی ممکن است محرک فعال‌سازی اولیـه باشـند که به سیسـتم ایمنـی اجـازه می‌دهد به آنتی‌ژن‌های خودی پاسـخ داده و یـا **پروتئین‌هایی** را بیان می‌کند که مشـابه پروتئین‌های میزبان بوده و سبب ایجاد بیماری‌های خودایمنی می‌گردد. طوفان سایتوکاینی بوجود آمده در پاسـخ به آنفولانزا یا سایر عفونت ویروسی ممکن است تحمل محیطی ناشی از سـلول‌های Treg را از بین برده و اجازه آغاز یک پاسخ سـلول CD4T، آنتی‌بادی یا CD-8T علیـه خود در فردی که بصورت ژنتیکی مسـتعد بیماری خودایمنی (نوع MHC) می‌باشد را می‌دهد.

پاسخ‌های ایمنی اختصاصی در برابر قارچ‌ها

پاسـخ ایمنی اولیه علیه عفونت قارچی توسـط اتصال کربوهیدرات‌های دیواره سـلولی قارچ با TLR و دکتین-۱ لکتیـن (dectin-1 lectin)، آغـاز می‌شـود کـه توسـط **نوتروفیل‌هـا**، **ماکروفاژها** و **پپتیدهـای ضدمیکروبی** تولید شـده توسـط نوتروفیل‌ها، سـلول‌های اپی‌تلیال و سایر سـلول‌ها ارائه می‌شـود (کادر ۵–۷). پاسـخ‌های **TH1** و **TH17** سلول CD4T، پاسخ‌های نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را تحریـک می‌کنند. بیماران دارای نقص در نوتروفیل‌ها یا این پاسخ‌های وابسته به سلول CD4T (مانند بیماران مبتلا به AIDS) به عفونت‌های قارچی (فرصت طلب) حساسـتر هسـتند. ماکروفاژهای فعال شده به وسـیله IFN-γ برای کشتن قارچ‌ها مهم هسـتند. عفونت‌های قارچی می‌توانند باقی مانده، برای دهه‌ها قابل شناسـایی توسط پاسخ‌های

جدول ۴-۷. مثال‌هایی از پاسخ‌های ایمنی ضد انگلی

انگل	محل زندگی	مکانیسم اصلی مؤثر میزبان*	روش فرار
تریپانوزوما بروسی	گردش خون	آنتی‌بادی + کمپلمان	تغییر آنتی‌ژنی
گونه‌های پلاسمودیوم	هپاتوسیت، سلول خونی	آنتی‌بادی، سایتوکین‌ها (TH1)	داخل سلولی، تنوع آنتی‌ژنی
توکسوپلاسما گوندی	ماکروفاژ	متابولیت‌های O2، NO، آنزیم‌های لیزوزومی (TH1)	ممانعت از ادغام با لیزوزوم‌ها
تریپانوزوما کروزی	بسیاری از سلول‌ها	متابولیت‌های O2، NO، آنزیم‌های لیزوزومی (TH1)	فرار از سیتوپلاسم و اجتناب از هضم در لیزوزوم
گونه‌های لیشمانیا	ماکروفاژ	متابولیت‌های O2، NO، آنزیم‌های لیزوزومی (پاسخ TH1 نه TH2)	اختلال انفجار تنفسی و برداشت محصولات، اجتناب از هضم
تریشینلا اسپیرالیس	سیستم گوارشی، خون، عضله	سلول‌های میلوئید، آنتی‌بادی+ کمپلمان (TH2)	کیست شدن در عضله
شیستوزوما مانسونی	پوست، خون، ریه‌ها، سیاهرگ باب	سلول‌های میلوئید، آنتی‌بادی +کمپلمان (TH2)	اکتساب آنتی‌ژن‌های میزبان، مهار آنتی‌بادی، آنتی‌ژن‌های محلول و کمپلکس‌های ایمنی، آنتی اکسیدان‌ها
ووشریا بانکروفتی	سیستم لنفاوی	سلول‌های میلوئید، آنتی‌بادی+کمپلمان (TH2)	کوتیکول خارج سلولی ضخیم، آنتی اکسیدان‌ها
کرم‌ها	سیستم گوارشی	IgE	کوتیکول خارج سلولی

IgE: ایمونوگلوبین E، NO: اکسید نیتریک، TH: سلول T کمکی

* آنتی‌بادی بیشترین اهمیت را در عفونت‌های خارج سلولی دارد. ایمنی سلولی (پاسخ TH1) بیشترین اهمیت را در عفونت‌های داخل سلولی دارد.

سلول T موثر تحریک شده ایمنی و نوتروفیل‌ها نیستند مگر اینکه در اثر نقص نوتروفیل یا سلول T فرد ضعیف‌شده و عفونت کشنده شود. دیفنسین‌ها و دیگر پپتیدهای کاتیونی ممکن است در برخی از عفونت‌های قارچی (مانند موکورمایکوزیس، آسپرژیلوس) مفید واقع شوند و اکسید نیتریت ممکن است علیه *کریپتوکوکوس* و سایر قارچ‌ها مهم باشد. عفونت تنفسی ناشی از *هیستوپلاسما* سبب می‌شود که عفونت درون سلولی ماکروفاژها باعث برانگیختن پاسخ‌های ایمنی همانند *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* می‌گردد. آنتی‌بادی بعنوان اپسونین ممکن است موجب سهولت پاکسازی قارچ‌ها می‌شود. اما ممکن است همچنین باعث برانگیختن واکنش‌های افزایش حساسیت ایجادکننده بیماری شود. قارچ‌ها و اسپورهای قارچی آلرژن‌های شایع بوده و تحریک‌کننده آسم و آلوئلیت آلرژیک می‌باشند.

پاسخ‌های ایمنی اختصاصی علیه انگل‌ها

مشکل است که راجع به مکانیسم‌های ایمنی ضد انگلی نظر کلی داد زیرا انگل‌های گوناگون دارای فرم‌های انگلی مختلف بوده و در طول سیکل‌های زندگی خود در محل‌های مختلف بافت سکونت دارند (جدول ۴-۷ و کادر ۶-۷). برای عفونت‌های درون سلولی تحریک *پاسخ‌های CD4 TH1، T TH17، CD8TH1، و ماکروفاژ مورد نیاز می‌باشد و برای انگل‌های خارج سلولی موجود در خون و مایعات پاسخ‌های نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و آنتی‌بادی TH2 لازم است.* فعالیت **IgE**، **ائوزینوفیل** و **مست سل** جهت حذف عفونت‌های کرمی (سستود و نماتود) بسیار حائز اهمیت می‌باشند. کارآیی کنترل عفونت ممکن است به این بستگی داشته باشد که کدام پاسخ در میزبان شروع می‌شود. آغاز یک پاسخ TH2 به عفونت لیشمانیا منجر به مهار پاسخ‌های التهابی حفاظتی، ناتوانی در حذف انگل درون سلولی و یک نتیجه ضعیف می‌گردد. این مشاهده مبنایی برای درک این موضوع که پاسخ‌های TH1 و TH2 مجزا و آنتاگونیست هستند را فراهم می‌آورد. انگل‌ها مکانیسم‌های پیچیده‌ای برای فرار از پاکسازی سیستم ایمنی به دست آورده اند و اغلب عفونت‌های مزمن ایجاد می کنند.

انگل‌های خارج سلولی از قبیل *تریپانوزوما کروزی* و *توکسوپلاسما* گونده‌ای و گونه‌های *لیشمانیا* توسط

کادر ۶-۷ . خلاصه‌ای از پاسخ‌های ضدقارچی

پاسخ‌های ایمنی مختلف بسته به طبیعت انگل و مرحله تکثیری آن ضروری هستند.

بسیاری از انگل‌ها دارای راهکارهای متعددی جهت فرار از پاسخ‌های ایمنی هستند.

پاسخ‌های TH2 از طریق ایمنوگلوبولین G(Ig) و IgA با جلوگیری از اتصال انگل به بافت، مهار اتصال و ورود به درون سلول‌ها، فعال‌سازی کمپلمان و همچنین اپسونین مهم هستند.

IgE به سلول‌های مست متصل می‌شود و ائوزینوفیل‌ها به انگل و آنتی‌ژن انگل متصل می‌گردند و هیستامین و ماده‌های توکسیک را برای تقویت از بین بردن انگل آزاد می‌کند.

پاسخ‌های TH2 ترشح موکوس به درون کولون جهت تقویت از بین بردن انگل را فعال می‌کنند.

پاسخ‌های TH1 به ویژه برای عفونت‌های درون سلولی (لیشمانیا) مهم هستند اما التهاب را تقویت می‌کنند. تشکیل گرانولوما برای عفونت‌های درون سلولی (شیستوزوما) مهم است.

پاسخ‌های TH17 فعالیت اپی‌تلیال و نوتروفیل را برای انگل‌های خارج سلولی مجدداً فعال می‌کنند.

ماکروفاژ فاگوسیتوز می‌شوند. **آنتی‌بادی** ممکن است برداشت (اپسونیزه شدن) انگل‌ها را تسهیل نماید. کشتار انگل‌ها به دنبال فعال شدن ماکروفاژ به وسیله IFN-γ (تولید شده توسط NK ، Tγ/δ یا سلول‌های CD4 TH1) یا TNF-α (تولید شده توسط سایر ماکروفاژها) و **تحریک مکانیسم‌های کشتار وابسته به اکسیژن** (پراکسید، سوپراکسید، نیتریک اکسید) صورت می‌گیرد. انگل‌ها ممکن است در ماکروفاژ تکثیر یابند و از شناسایی شدن توسط سیستم ایمنی پنهان بمانند مگر اینکه ماکروفاژ توسط پاسخ‌های TH1 فعال شود.

تولید IFN-γ توسط TH1 و فعال شدن ماکروفاژها جهت دفاع علیه پروتوزوآهای درون سلولی و برای ایجاد **گرانولوماها** اطراف تخم‌های شیستوزوما مانسونی و کرم‌ها در کبد ضروری می‌باشند. **گرانولوما** تشکیل شده به وسیله لایه‌ای از سلول‌های التهابی، کبد را از توکسین‌های تولید شده توسط تخم‌ها محافظت می‌نماید. با این وجود گرانولوما سبب فیبروز نیز می‌گردد که سبب مسدود کردن ورید فراهم کننده خون برای کبد شده و منجر به افزایش فشار خون و سیروز می‌گردد.

نوتروفیل‌ها انگل‌های خارج سلولی را فاگوسیتوز می‌کنند و توسط مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن و غیر وابسته به اکسیژن آن‌ها را می‌کشند. **ائوزینوفیل‌ها** مجاور انگل‌ها قرار می‌گیرند و به IgG و IgE روی سطح لاروها یا کرم‌ها (مانند: کرم‌ها، *شیستوزوما مانسونی* و *تریشینلا اسپیرالیس*) متصل می‌شوند و در اثر اتصال گرانول‌های داخل سلولی با غشاء پلاسمایی و رها کردن پروتئین بازی اصلی **(Major Basic Protien)** به درون فضای بین سلولی دگرانوله می‌شوند. پروتئین بازی اصلی برای انگل سمی می‌باشد.

برای عفونت‌های کرمی انگلی، IL4 و سایر سایتوکین‌هایی که توسط سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی و T سل‌های CD4 TH2 تولید می‌شوند اهمیت زیادی برای تحریک تولید IgE و فعال کردن مست سل‌ها دارند (شکل ۷-۷). IgE به گیرنده‌های FC روی ماست‌سل‌ها یعنی سلول‌های آلوده به آنتی‌ژن‌های انگلی متصل می‌شود. در مجرای روده آنتی‌ژن به IgE موجود بر روی ماست‌سل متصل شده و اتصال متقاطع برقرار می‌نماید و آزادسازی هیستامین و مواد سمی برای انگل را تحریک می‌کند و ترشحات مخاطی را به منظور پوشاندن و دفع کرم افزایش می‌دهد. پاسخ‌های TH2 نیز ترشح موکوس را تقویت می‌کنند تا کرم را پوشانده و سبب از بین رفتن آن شوند.

آنتی‌بادی IgG نقش مهمی در ایمنی ضد انگلی به صورت اپسونین ایفا می‌کند و سبب فعال کردن کمپلمان روی سطح انگل می‌شود.

مالاریا یک درگیری جالبی با سیستم ایمنی دارد. آنتی‌بادی‌های محافظتی علیه پروتئین‌های سطحی و اتصالی انگل ساخته می‌شوند، ولی این‌ها در مراحل مختلف تکامل انگل متفاوت‌اند. پاسخ ایمنی TH1 و پاسخ سلولی CTL ممکن است در طی مرحله کبدی انگل مهم باشند. در حالی که در فاز اریتروسیتی، انگل از آنتی‌بادی مخفی می‌ماند و توسط CTLs قابل شناسایی نیست، ولی باعث تحریک پاسخ‌های سلول NK و NKT می‌شوند. سیتوکین‌ها

به خصوص TNF-α تولیدشـــده توسط این سلول‌ها، باعث تقویت ایمنـــی و ایمونوپاتوژنز می‌شـــود. کمپلکس ایمنی که حـــاوی اجزاء انگل مالاریا و بقایای ســـلولی اســـت از اریتروسیت‌های پاره‌شده آزاد می‌شوند و می‌توانند در درون مویرگ‌ها لخته ایجاد کنند و بدین ترتیب باعث فعال شدن حساســـیت شـــدید نوع II (مباحث بعدی را ببینید) و آسیب بافتی توسط التهاب شوند.

فرار انگل‌ها از مکانیسم‌های ایمنی

انگل‌های حیوانی مکانیسم‌های مشخصی را برای ایجاد عفونت‌هـــای مزمن در میزبان مهره‌دار بکار می‌برند (جدول ۴-۷ را ببینید). این مکانیســـم‌ها شامل رشد داخلی سلولی، غیر فعال کردن کشـــتار فاگوســـیتوزی، آزاد کردن آنتی‌ژن بلوکان (مانند *تریپانوزوما بروسئی*، *پلاسمودیوم فالسیپاروم*) و گسترش کیست‌ها (مانند پروتوزوآها: *آنتاموبا هیستولیتیکا*، کرم‌ها: تریشنلا *اسپیرالیس*) برای محدود کردن دسترسی پاسخ ایمنی می‌باشـــد. تریپانوزوماهای آفریقایی می‌توانند ژن‌هایـــی را برای آنتی‌ژن ســـطحی خـــود (گلیکوپروتئین ســـطحی متغییر) دوباره مهندســـی کنند و در نتیجه ظاهر آنتی‌ژنی خود را تغییر دهند. شیســـتوزوماها می‌توانند خود را با آنتی‌ژن‌های میزبان شامل ملکول‌های MHC بپوشانند.

سایر پاسخ‌های ایمنی

پاسخ‌های ضد توموری و **رد پیوندهای بافتی** در مراحل اولیه بواسطه پاسخ ایمنی سایتولیتیک سلول TH1 صورت می‌گیرد (انیمیشن ۱۰). T ســـل‌های CD8 سایتوتوکسیک پپتیدهای بیان شـــده بر روی تومورها را شناســـایی کرده و تومورهایـــی را کـــه پپتیدهایـــی از پروتئین‌های جنینی، پروتئین‌های جهش یافته یا ســـایر پروتئین‌های موجود بر روی مولکول‌هـــای MHC کلاس I (عرضه پپتید از طریق مسیر اندوژن) بیان نموده‌اند از بین می‌برند. این پروتئین‌ها ممکن است در حالت نامناسب در سلول توموری بیان شده باشند و ممکن است پاسخ ایمنی میزبان نسبت به آن تحمل نکند. اغلب تومورها پاسخ‌های ترمیم‌سازی زخم از ماکروفاژ M2 را فعال نموده (مدل‌ســـازی مجدد بافت و آنژیوژنز) و مهار ایمنی سلول‌های T را تقویت می‌کنند.

رد **آلوگرافت‌ها** توســـط سلول T که در طی پیوندهای بافتی اســـتفاده می‌شود به وسیله شناسایی پپتیدهای بیگانه بیان شـــده بر روی آنتی‌ژن‌های MHC-I سلول‌های بیگانه آغاز می‌گردد. آنتی‌بادی تولیدشده علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌توانند نیز سبب رد گراف از طریق فعال‌سازی کمپلمان و کشتار سایتوتوکسیتی سلولی وابسته به آنتی‌بادی شود.علاوه بر اینکه میزبان بافت پیوند شـــده را رد می‌کند، سلول‌های فرد اهداء کننده خون یـــا پیوند بافتی می‌تواند علیه میزبان جدید واکنش نشان داده که به آن **پاسخ میزبان علیه پیوند (GVH)** گویند. یک آزمایش در شـــرایط آزمایشـــگاه برای بررسی فعالیت رشد سلول‌های T در یک پاسخ شبه GVH، معمولاً **مخلوطی از فعالیت لنفوسیت** را نشان می‌دهد.

ایمونو پاتوژنز

پاسخ‌های ازدیاد حساسیت

زمانی که پاســـخ ایمنی فعال می‌گـــردد گاهی اوقات کنترل آن مشـــکل بوده و ســـبب آســـیب بافتی می شود. واکنش‌هـــای ازدیاد حساســـیت عامل بســـیاری از علائم مربوط به عفونت‌های میکروبی هستند. واکنش‌های ازدیاد حساســـیت، در افرادی رخ می‌دهد که قبـــلاً علیه آنتی‌ژن ایمنی ایجـــاد کرده‌اند. *بر اســـاس دوره زمانی و مدیاتورها* چهار نوع پاسخ ازدیاد حساسیت شناسایی شده است (جدول ۵-۷). انواع I تا III به واســـطه آنتی‌بـــادی بوده و نوع IV پاسخ‌های به واسطه سلول می‌باشد.

ازدیاد حساســـیت تیپ I توســـط **IgE** ایجاد می‌شود و در ارتبـــاط با واکنش‌های **آلرژی**، **آتوپیک** و **آنافیلاکســـی** می‌باشد (شکل ۸-۷ و انیمیشن ۱۱ را ببینید). واکنش‌های آلـــرژی IgE واکنش‌هایی با آغاز ســـریع هســـتند. IgE به گیرنده‌های Fc روی مســـت سل‌ها متصل شده و به عنوان گیرنده‌های ســـطحی بـــرای آنتی‌ژن‌هـــا **(آلرژن‌ها)** عمل می‌کنـــد. اتصـــال متقاطع بین چندین ملکول IgE ســـطح سلول توسط آلرژن (مانند گرده) منجر به تخلیه گرانول‌ها، رهایی **جاذبه‌های شـــیمیایی** (کموکین‌ها، لکوترین‌ها) برای جذب ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای، **واســـطه‌های شـــیمیایی** (هیســـتامین، فاکتـــور فعال‌کننده پلاکت، تریپتاز، کینینوژناز، ســـایتوکین‌ها) برای انبســـاط

جدول ۵-۷. واکنش‌های ازدیاد حساسیت

نوع واکنش	زمان آغاز	خصوصیات کلیدی	اثرات مفید	اثرات جانبی
تیپ I	کمتر از ۳۰ دقیقه	آنتی‌ژن محلول موثر، تولید آزادسازی واسطه‌های موثر بر روی عروق وابسته به IgE	پاسخ‌های ضد انگلی و خنثی سازی سم	آلرژی‌های موضعی (مانند تب یونجه، آسم)، آنافیلاکسی سیستمیک
تیپ II	کمتر از ۸ ساعت	آنتی‌بادی متصل به سلول سبب افزایش سایتوتوکسیته وابسته به C، اتصال و تنظیم گیرنده می‌شود.	لیز مستقیم و فاگوستیوز باکتری‌های خارج سلولی و سایر میکروب‌های حساس	تخریب سلول‌های قرمز خون (مانند واکنش‌های انتقال خون، بیماری Rh)، صدمه بافتی اختصاصی ارگان در برخی از بیماری‌های خود ایمنی (مانند سندرم گود پاسچر).
تیپ III	کمتر از ۸ ساعت	کمپلکس‌های آنتی‌بادی-آنتی‌ژن فعال کننده C	واکنش التهابی حاد، در محل باکتری‌های خارج سلولی و پاکسازی آن‌ها	واکنش آرتوس (موضعی)، بیماری سرم و واکنش‌های دارویی (ژنرالیزه)، بیماری‌های خودایمنی سیستمیک.
تیپ IV	۲۴ تا ۷۲ ساعت (حاد)، بیشتر از یک هفته (مزمن)	آنتی‌ژن محلول فاگوسیت‌شده به سلول‌های CD4 T عرضه می‌شود و منجر به فعال‌سازی ماکروفاژها و التهاب می‌شود.	حفاظت علیه عفونت ناشی از قارچ‌ها، باکتری‌های درون سلولی و ویروس‌ها	حاد: درماتیت تماسی، تست پوستی توبرکولین. مزمن: تشکیل گرانولوما، رد پیوند.

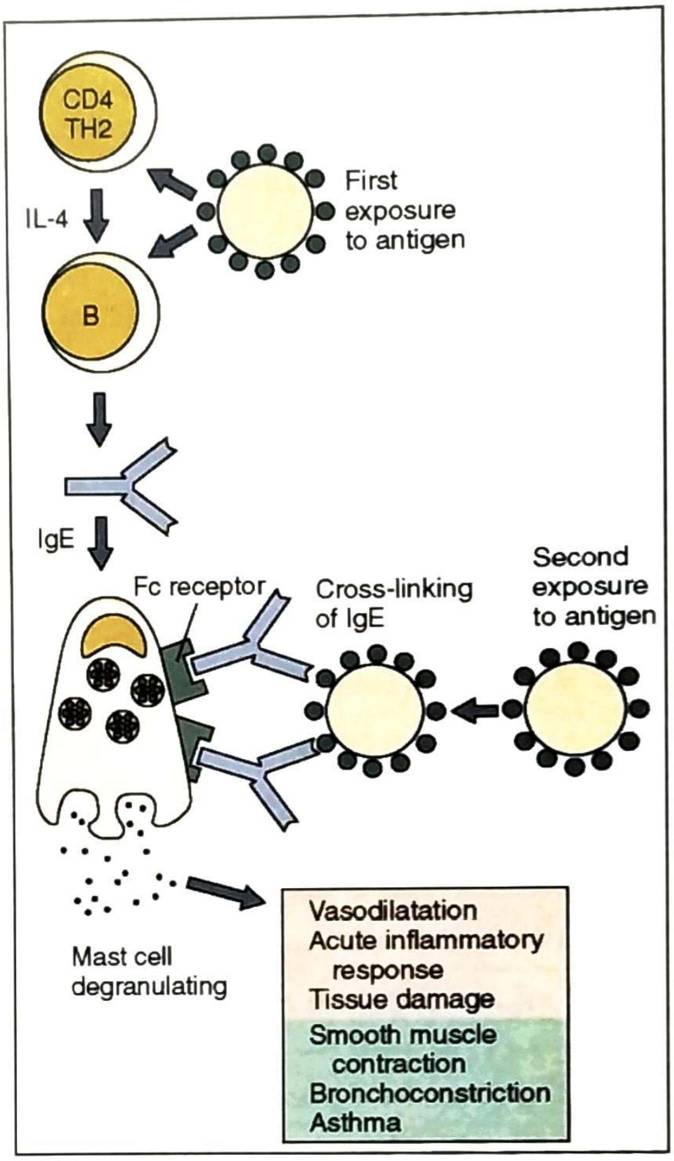
Ig، ایمونوگلوبولین.

عروق و ادم و اسپاسموژن‌ها (هیستامین، پروستاگلاندین D_2، لکوترین‌ها) جهت اثر مستقیم بر روی ماهیچه‌های صاف برونشیول‌ها و تحریک ترشح مخاط می‌شود. بعد از ۸ تا ۱۲ ساعت واکنش به علت نفوذ ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های CD4 T و سایتوکاین تقویت کننده التهاب ایجاد می‌شود. حساسیت زدایی (از بین بردن آلرژی) موجب تولید IgG می‌شود که با اتصال به آلرژن مانع از چسبیدن آن به IgE می‌شود.

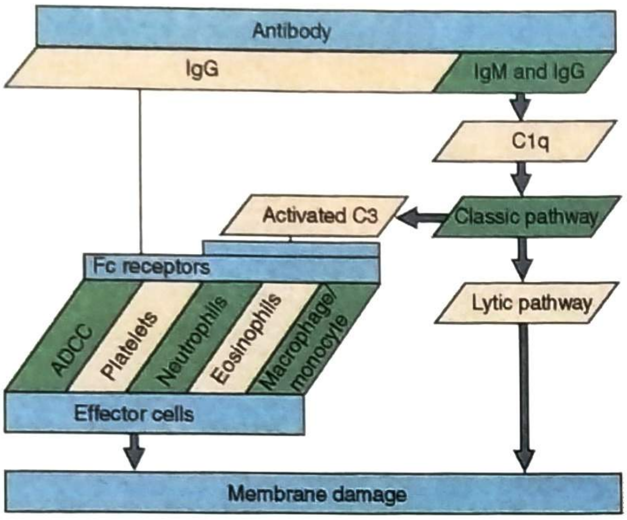
ازدیاد حساسیت تیپ II در اثر **اتصال آنتی‌بادی به ملکول‌های سطح سلول** بیان می‌شود و به دنبال آن آنتی‌بادی منجر به فعال شدن پاسخ‌های سایتولیتیک به کمک آبشار کلاسیک کمپلمان یا توسط سایتوتوکسیتی سلولی وابسته به آنتبادی می‌گردد (شکل ۹-۷). این واکنش‌ها در طی ۸ ساعت اول پس از انتقال خون یا بافت و یا بعنوان بخشی از بیماری مزمن رخ می‌دهد. مثال‌هایی از این واکنش‌ها شامل آنمی همولیتیک اتوایمیون و سندرم گودپاسچر (آسیب غشاء پایه کلیه و ریه) می‌باشد. مثالی دیگر بیماری همولیتیک نوزادان (نوزادان آبی) است که در نتیجه واکنش آنتی‌بادی مادری تولید شده در حاملگی اول نسبت به فاکتورهای Rh موجود بر روی اریتروسیت‌های بچه دوم است (ناسازگاری Rh).

مهار یا فعالسازی آنتی‌بادی ضد رسپتور نیز به عنوان پاسخ تیپ II در نظر گرفته می‌شود. میاستنی گراویس به خاطر تولید آنتی‌بادی علیه گیرنده‌های استیل کولین روی نورون‌هاست. بیماری گراویس ناشی از تحریک آنتی‌بادی علیه گیرنده هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) است در حالیکه بعضی از انواع دیابت می‌تواند به خاطر آنتی‌بادی‌های مهارکننده گیرنده انسولین باشد.

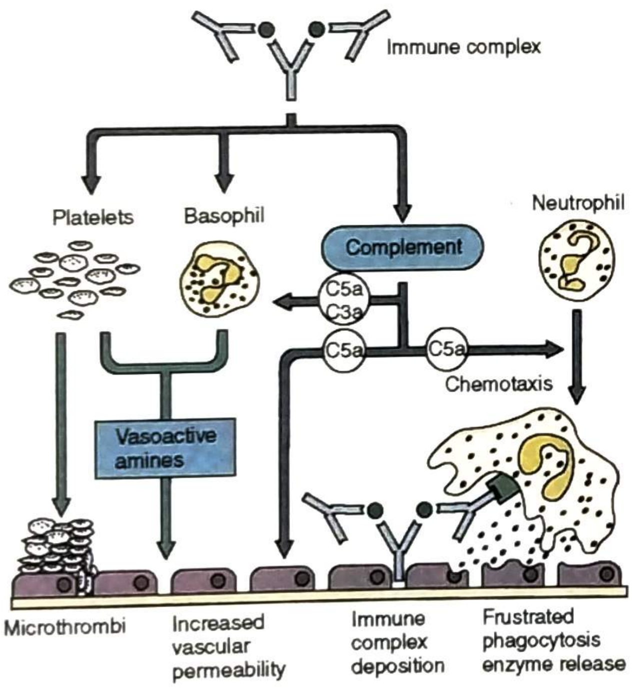
پاسخ‌های ازدیاد حساسیت تیپ III در نتیجه فعال شدن کمپلمان به وسیله کمپلکس‌های ایمنی است (شکل ۱۰-۷). در حضور مقادیر فراوان آنتی‌ژن محلول در خون کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی تشکیل می‌شود که در مویرگ‌ها (به ویژه در کلیه) به دام می‌افتند و موجب فعالیت آبشار کلاسیک کمپلمان می‌گردد. فعالیت آبشار کمپلمان منجر به آغاز پاسخ‌های التهابی می‌شود. بیماری کمپلکس ایمنی ممکن است در اثر عفونت‌های پایدار (مانند هپاتیت B، مالاریا، اندوکاردیت عفونی ناشی از استافیلوکوکوس، گلومرولونفریت مرتبط با استرپتوکوکوس گروه A) یا در اثر اتوایمیونیتی (مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک) یا تنفس مداوم آنتی‌ژن (مانند آنتی‌ژن‌های



شکل ۸-۷. ازدیاد حساسیت تیپ I: واکنش‌های موضعی وابسته به ایمونوگلوبین E (IgE) و آنافیلاکسی. IgE تولید شده در پاسخ به درگیری اولیه به گیرنده‌های موجود بر روی ماست سل‌ها و بازوفیل متصل می‌شود. آلرژن وقتی به IgE سطح سلول متصل شود سبب رهایی هیستامین و پروستاگلاندین‌های حاصل از گرانول‌ها برای بروز علائم می‌شود. مثال‌ها شامل تب یونجه، آسم، آلرژی به پنی‌سیلین و واکنش در برابر نیش زنبور می‌باشند. IL : اینترلوکین TH، سلول T کمکی.



شکل ۹-۷. ازدیاد حساسیت تیپ II: توسط آنتی‌بادی و کمپلمان واسطه گری می‌شود. فعال‌سازی کمپلمان موجب افزایش تخریب مستقیم سلول از طریق آبشار کمپلمان و فعال‌سازی سلول‌های موثر (Effector) می‌شود. مثال‌ها شامل سندروم گودپاسچر، پاسخ به فاکتور Rh در نوزادان، اندوکرینوپاتی خودایمن می‌باشند. ADCC: سایتوتوکسوسیتی سلولی وابسته به آنتی‌بادی، Ig: ایمونوگلوبولین.



شکل ۱۰-۷. ازدیاد حساسیت تیپ III: رسوب کمپلکس ایمنی. کمپلکس‌های ایمنی در کلیه و سایر نقاط بدن به دام می‌افتند و می‌توانند منجر به فعال شدن کمپلمان و سایر پاسخ‌های مخرب شوند. مثال‌ها شامل بیماری سرم، نفریت مرتبط با عفونت مزمن هپاتیت B و واکنش آرتوس می‌باشند.

جدول ۶-۷. ویژگی‌های مهم چهار نوع واکنش ازدیاد حساسیت نوع تأخیری

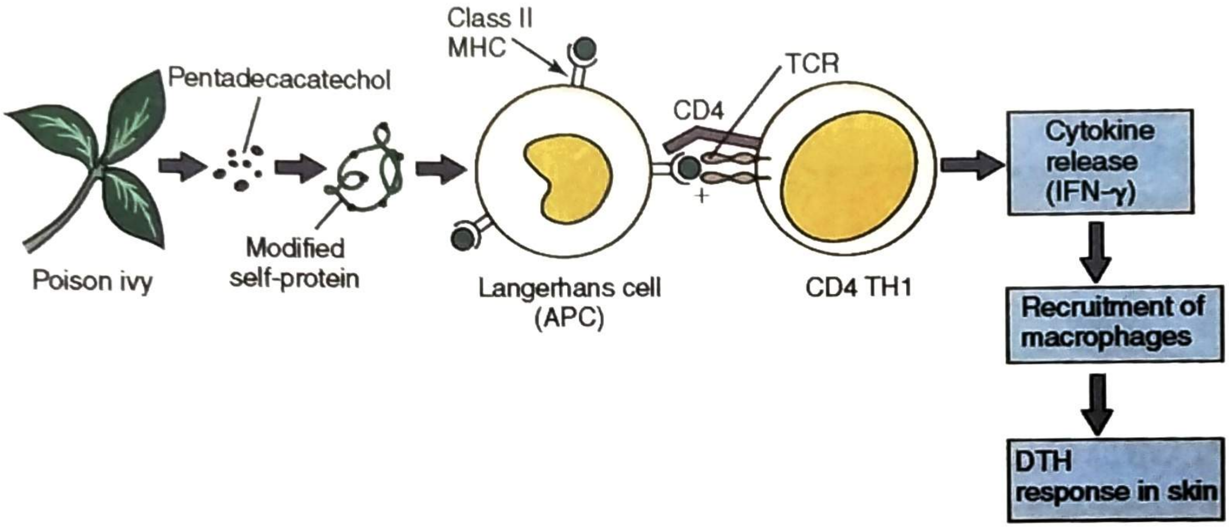
نوع	زمان واکنش	تظاهر بالینی	تظاهر بافتی	آنتی‌ژن
جونز – موت	۴۸-۲۴ ساعت	تورم پوستی	بازوفیل‌ها، لنفوسیت و سلول‌های تک هسته‌ای	آنتی‌ژن داخل جلدی: واکنش با PPD با دیگر آنتی‌ژن پروتئینی
تماسی	۴۸ ساعت	اگزوما	سلول‌های تک هسته‌ای، ادم، اپیدرم برآمده	اپیدرمی: نیکل، رزین، پیچک سمی
توبرکولین	۴۸ ساعت	سفتی موضعی و تورم همراه با بدون تب	سلول‌های تک هسته‌ای، لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای کاهش یافته	جلدی: توبرکولین (PPD)، مایکوباکتریومی و لیشمانیایی
گرانولوماتوز	۴ هفته	سفتی پوست	گرانولوما، سلول اپی‌تلوئید، سلول‌های غول پیکر، ماکروفاژها، فیبروز با یا بدون نکروز	آنتی‌ژن پایدار یا کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی در ماکروفاژها یا مواد غیر ایمونولوژیک (مانند پودر تالکوم talcum powder).

کپک، گیاهی و حیوانی) حاصل شود. مثلاً عفونت هپاتیت B مقادیر فراوانی از آنتی ژن سطحی خود را تولید می‌کند که ممکن است موجب تشکیل کمپلکس ایمنی و متعاقب آن گلومرولونفریت شود. واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع III در افراد از قبل حساس در اثر تزریق داخل پوستی آنتی‌ژن منجر به بروز واکنش آرتوس (Arthus Reaction) می‌شود که نوعی واکنش پوستی همراه با تورم و قرمزی است. ایمونیزاسیون یادآور سالانه آنفلوآنزا ممکن است سبب برانگیختن واکنش آرتوس در جایگاه وارد نمودن ایمونیزاسیون گردد که این به دلیل وجود آنتی‌بادی به وجود آمده از ایمونیزاسیون انجام شده در سال قبل اتفاق می‌افتد. بیماری سرم، التهاب آلوئلی آلرژیک خارجی (یک واکنش به آنتی‌ژن قارچی تنفس شده) و گلومرولونفریت از انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ III هستند. بیماری سرم می‌تواند به دنبال دریافت ایمونوگلوبولین (مثلاً ضد سم مار) در موارد متعدد رخ دهد.

پاسخ‌های نوع **IV ازدیاد حساسیت**، پاسخ‌های التهابی ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) وابسته به TH1 هستند (شکل ۱۱-۷ و جدول ۶-۷). معمولا ۲۴ تا ۴۸ ساعت طول می‌کشد تا آنتی‌ژن به **سلول‌های TCD4 عرضه شود و سپس این سلول‌ها ماکروفاژ را فعال کنند** که منجر به ایجاد پاسخ می‌شود. با وجودی که این نوع واکنش برای کنترل عفونت‌های قارچ‌ها و باکتری‌ها داخل سلولی (مانند مایکوباکتریوم) ضروری است ولی DTH همچنین مسئول ایجاد **درماتیت تماسی** (Contact Dermatitis) در اثر تماس (مثلاً مواد آرایشی، نیکل) و پاسخ به پیچک سمی می‌باشد. تزریق داخل جلدی آنتی‌ژن توبرکولین (پروتئین مشتق شده خالص [PPD]) پس از حداکثر ۴۸ تا ۷۲ ساعت موجب ایجاد تورم سفت و محکمی می‌شود که نشان دهنده برخورد قبلی با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* است (شکل ۱۲-۷). افزایش حساسیت **گرانولوماتوز** در بیماری‌هایی نظیر توبرکلوزیس، جذام، شیستوزومیازیس، سارکوئیدوزیس و بیماری کرون اتفاق می‌افتد. **گرانولوماها** (Granulomas) در پاسخ به تحریک مداوم به وسیله رشد داخل سلولی مایکو باکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌شوند. این ساختارها از سلول‌های اپی‌تلوئیدی حاصل از ماکروفاژهای فعال شده به شکل مزمن و سلول‌های اپیتلوئیدی ادغام شده (سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای) تشکیل شده‌اند که توسط لنفوسیت‌ها و فیبروز که در نتیجه رسوب کلاژن فیبروبلاست‌ها ایجاد می‌شود احاطه شده‌اند. این گرانولوماها از پخش شدن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس تا زمانی که سلول‌های TCD4 منجر به تولید IFN-γ شوند جلوگیری می‌کنند.

طوفان سایتوکینی

سپیس، سندرم شوک توکسیک (توسط توکسین سندرم شوک توکسیک *استافیلوکوکسی* ایجاد می‌شود)، بعضی از عفونت‌های ویروسی (مانند سندرم حاد تنفسی (SARS) و آنفلوآنزا)، بیماری تقابل میزبان و بافت پیوندی یک پاسخ



شکل ۱۱-۷. ازدیاد حساسیت تیپ IV: ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) به واسطه سلول‌های TCD4 (TH1) ایجاد می‌شود. در این مورد پروتئین‌های خودی تغییر یافته از لحاظ شیمیایی پردازش شده و به سلول‌های TCD4 عرضه می‌شوند که موجب رهایی سایتوکین‌ها (شامل اینترفرون گاما (IFN-γ)) می‌شوند که التهاب را افزایش می‌دهد. مثال‌هایی دیگر از DTH شامل پاسخ توبرکولین (تست مشتقات پروتئینی خالص شده [PPD]) و واکنش در برابر فلزاتی همچون نیکل می‌باشند. APC : سلول عرضه کننده آنتی‌ژن، TCR : گیرنده سلول T .

کلی ایمنی ذاتی و یا اختصاصی را القا می‌کند که به موجب آن، مقدار زیادی از سایتوکین‌ها تولید می‌شوند که باعث تخریب فیزیولوژی بدن می‌شوند. نتیجه این به هم خوردن تنظیم سیستمیک، راش، تب و شوک است. **سوپر آنتی‌ژن‌ها** همزمان به TCR و MHCII که روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن قرار دارد متصل می‌شود و تا ۲۰ درصد از سلول‌های T را فعال می‌کنند. این مسئله سبب آزاد شدن غیر کنترل‌شده سیتوکین‌های تولیدشده توسط سلول‌های T و ماکروفاژها می‌شود تا زمانی که سلول‌های T در اثر آپوپتوز از بین روند. باکتری‌ها، اندوتوکسین‌ها یا ویروس‌ها در خون می‌توانند سبب تولید مقدار زیادی از سیتوکین‌های فاز حاد و انترفرون نوع یک توسط سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید شوند و ویروس‌های خاصی بسیار مستعد فعالسازی تولید سایتوکین و اینترفرون می‌باشند. در طی طوفان‌های سایتوکینی میزان زیادی TNF-α تولید می‌شود. TNF-α می‌تواند باعث تقویت پاسخ‌های التهابی از قبیل افزایش نشت رگ‌ها و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها می‌شود بنابراین در سطح موضعی عملکرد آن می‌تواند مفید باشد ولی در سطح سیستمیک می‌تواند باعث تب، لرز، تحریک مسیر کوآگلوتیناسیون، افزایش آنزیم‌های کبدی، از دست دادن اشتها، افزایش متابولیسم، کاهش وزن و به طور بالقوه شوک می‌شود.

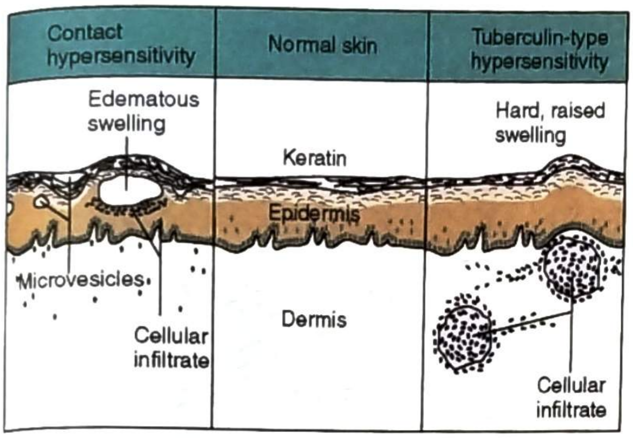
پاسخ‌های اتوایمیون

به طور طبیعی هر فردی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی در طی تکامل سلول‌های T و سلول‌های B و به وسیله سلول‌های T تنظیمی، تحمل کسب می‌نماید. خودایمنی می‌تواند توسط هر یک از موارد ذکرشده در ادامه تحریک شود: غلبه کردن بر تحمل ایجادشده توسط Treg از طریق تولید سایتوکین زیاد (مانند طوفان سایتوکاینی، لوپوس اریتروماتوز سیستمیک)، واکنش متقاطع با آنتی‌ژن‌های میکروبی (مثلا عفونت ناشی از استرپتوکوکوس گروه A، تب روماتیسمی)، فعال شدن پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها در اثر تومورها یا عفونت (مانند مالاریا، عفونت ناشی از اپشتین بار) یا زمینه ژنتیکی سوق دهند، بیان پپتیدهای آنتی‌ژنیک خودی (وابسته به MHC) یا فقدان تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های اختصاصی بوجود می‌آید، رخ دهد.

بیماری‌های خود ایمنی ناشی از حضور آنتی‌بادی‌های خودی، سلول‌های T فعال شده و واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌باشد. افرادی که دارای آنتی‌ژن‌های MHC خاصی هستند در معرض خطر بالاتری در برابر پاسخ‌های خود ایمنی هستند (مانند: HLA-B27: آرتریت روماتوئید جوانی، اسپوندیلیت آنکلیوزونی). بعد از فعالسازی، یک

جدول ۷-۷. عفونت‌های مرتبط با نقص‌های پاسخ ایمنی

نقص	پاتوژن
القاء به وسیله روش‌های فیزیکی	پسودوموناس آئروژینوزا استافیلوکوکوس اورئوس استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس استرپتوکوکوس پایوژنز گونه‌های آسپرژیلوس گونه‌های کاندیدا
اسپلکتومی	باکتری‌ها و قارچ‌های دارای کپسول
نقص‌های مونوسیت و گرانولوسیت در حرکت، فاگوسیتوز یا کشتار یا کاهش تعداد سلول‌ها (نوتروپنی)	استافیلوکوکوس اورئوس استرپتوکوکوس پایوژنز استرپتوکوکوس پنومونیه هموفیلوس آنفلوآنزا اشریشیاکلی گونه‌های کلبسیلا پسودوموناس آئروژینوزا گونه‌های نوکاردیا گونه‌های آسپرژیلوس گونه‌های کاندیدا
اجزاء انفرادی سیستم کمپلمان	استافیلوکوکوس اورئوس استرپتوکوکوس پنومونیه گونه‌های پسودوموناس گونه‌های پروتئوس گونه‌های نایسریا
سلول‌های T	هرپس ویروس‌ها (HSV، EBV، CMV، HHV6، HHV7، HHV8 پولیوماویروس‌ها (JC، BK) لیستریا مونوسایتوژنز گونه‌های مایکوباکتریوم گونه‌های نوکاردیا گونه‌های آسپرژیلوس گونه‌های کاندیدا کریپتوکوکوس نئوفورمنس هیستوپلاسما کپسولاتوم پنوموسیستیس جیرووسی توکسوپلاسما استرنژیلوئیدس استرکولاریس
سلول‌های B	انتروویروس‌ها استافیلوکوکوس اورئوس گونه‌های استرپتوکوکوس هموفیلوس آنفولانزا نایسریا منتژیتیدیس اشریشیاکلی ژیاردیا لامبلیا پنوموسیستیس جیروسی
نقص ایمنی مرکب	پاتوژن‌های لیست شده برای سلول‌های T و سلول‌های B را ببینید



شکل ۷-۱۲. پاسخ‌های ازدیاد حساسیت توبرکولین و تماسی. این پاسخ‌های تیپ ۴ وابسته به سلول هستند اما در محل اینفیلتراسیون سلولی و بروز علائم متفاوت هستند. ازدیاد حساسیت تماسی در اپیدرم منجر به تشکیل تاول‌ها می‌شود، ازدیاد حساسیت نوع توبرکولین در درم رخ می‌دهد و به وسیله تورم مشخص می‌شود.

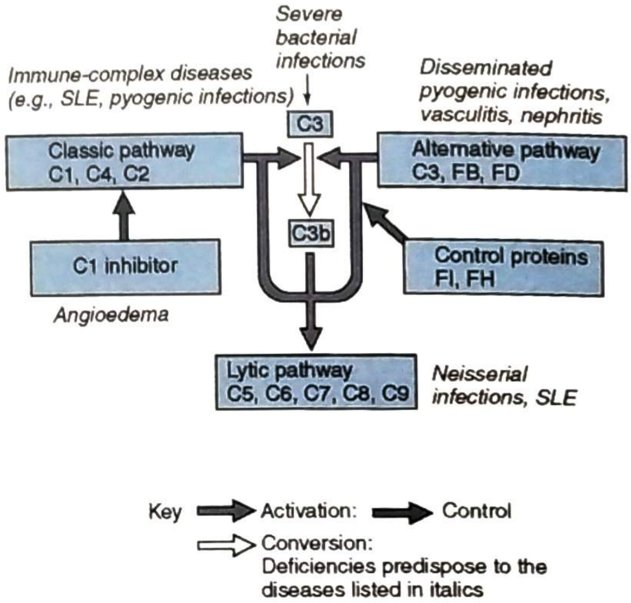
چرخه بین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T ایجاد می‌شود که باعث تولید سیتوکین‌های تقویت‌کننده التهاب و تخریب بافتی و آنتی‌ژن‌های خودی بیشتری می‌شود. پاسخ‌های TH1 و TH17 مسئول آرتریت رماتوئید و سایر بیماری‌هاست.

نقص ایمنی

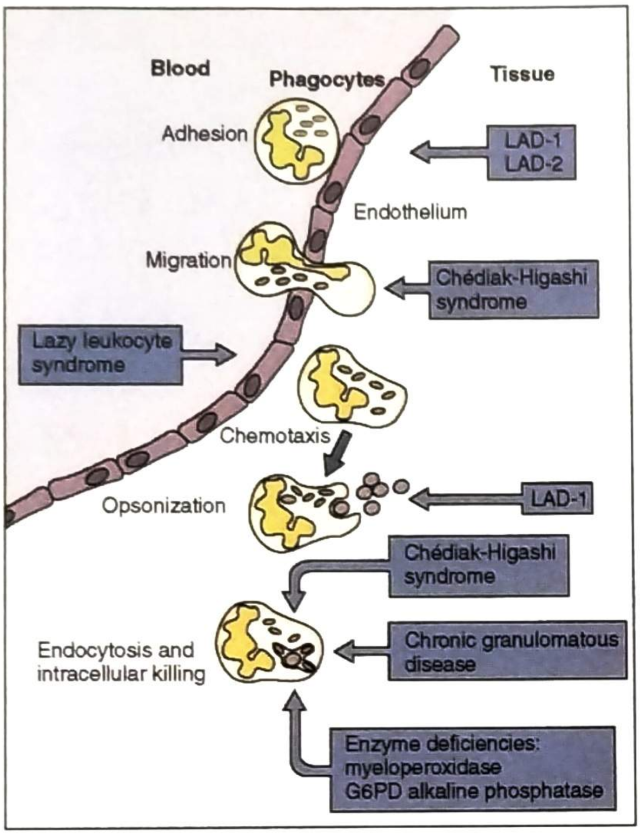
نقص ایمنی ممکن است در نتیجه نقص‌های ژنتیکی، گرسنگی، سرکوب ایمنی در نتیجه دارو (مانند درمان استروئیدی، شیمی درمانی سرطان، شیمی درمانی به منظور مهار رد پیوند بافتی)، سرطان (به ویژه سلول‌های ایمنی) یا بیماری (مانند AIDS) رخ دهد و به طور طبیعی در نوزادان و خانم‌های حامله نیز اتفاق می‌افتد. وجود نقص‌ها در پاسخ‌های حفاظتی خاص بیمار را در خطر بالای بیماری شدید ایجاد شونده به وسیله عوامل عفونی که باید توسط این پاسخ کنترل شوند قرار می‌دهد (جدول ۷-۷). این «تجربیات طبیعی» اهمیت پاسخ‌های خاص در کنترل عفونت‌های خاص را بیان می‌کند.

سرکوب ایمنی

درمان سرکوب کننده ایمنی برای کاهش التهاب



شکل ۱۳-۷. نتایج حاصل از نقص در مسیرهای کمپلمان: نقص در فعال‌سازی یا کنترل کمپلمان می‌تواند منجر به بیماری شود. عدم توانایـی در تولید اجزا C5 , C3، فراخوانـی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، اوپسونیزاسیون و پاکسازی باکتری‌ها و پروتئین‌ها و فعال‌سازی سـلول‌های B را دچار نقص می‌کند. عدم وجود مهار کننده‌ها امکان فعال شدن غیرمعمول و التهاب را فراهم می‌سازد. SLE، لوپوس اریتماتوز سیستمیک



شـکل ۱۴-۷. نتایج نقص عملکرد فاگوسـیت. ناتوانی در درک، دسترسـی به عفونت یا اتصـال، ورود، یا کشـتار باکتری‌های وارد شـده سبب افزایش حساسـیت به بیماری باکتریایی جدی می‌شود. G6PD : گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز، LAD-1 : نقص چسبندگی لوکوسیتی یک.

بیش از اندازه یا پاسـخ‌های ایمنی یا برای پیشگیری از رد پیوندهای بافت به وسیله سلول‌های T، حائز اهمیت است. درمان، علائم، فعال‌کننده یا میانجی پاسخ را مورد هدف قرار می‌دهد. آسـپرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) سیکواکسیژنازها که پروستاگلاندین‌های التهابی (ماننـد PGD_2) و درد را تولید می‌کنند، هدف قرار می‌دهند. کورتیکو اسـتروئیدها مانـع از تولید آن‌هـا از ماکروفاژها می‌شـوند و ممکن است برای سـلول‌های T سمی باشند. اشـکال محلول گیرنده TNF-α و آنتی‌بادی علیه TNF-α می‌توانند جهت مهار اتصال TNF-α و جلوگیری از فعالیت آن مورد اسـتفاده قـرار گیرند. آنتی‌بادی‌هـا علیه IL-12، IL-23، IL-1 و دیگر سایتوکین‌ها، پروتئین‌های چسبنده روی سلول‌های T، یا سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، می‌توانند فعال شدن پاسـخ‌های التهابی، علیه بافت پیوندی و سایر پاسخ‌های سـلول T را مهار نمایند. درمان ایمونوساپرسیو مورد اسـتفاده بـرای پیوند معمولاً فعالیت سـلول‌های T را مهار می‌کند یـا آن‌ها را لیز می‌نماید. سیکلوسـپورین، تاکرولیموس (FK-506) و راپامایسـین مانع از فعال شدن سلول‌های T می‌شوند (شـکل ۳-۹ را ببینید). آنتی لیگاند CD40 و آنتی IL-2 از فعال شـدن سلول‌های T جلوگیری می‌کنند، در حالیکه آنتی CD3 سبب لیز سلول‌های T توسط کمپلمان به منظور مهار پاسـخ‌های سلول T می‌گردد. آنتی TNF-α ریسک ابتلا به بیماری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را زیاد می‌کند و آنتی‌ادهزین سـلولی اینتگرین α4 ریسک دوباره فعال شـدن ویروس JC (لکوانسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی) را زیاد می‌کند.

نقص‌های ارثی کمپلمان و عفونت میکروبی

نقص‌هـای ارثی اجـزاء C1q، C1r، C1s، C4 و C2 کمپلمان با نقص در فعال شـدن مسیر کلاسیک کمپلمان

جدول ۸-۷. نقص‌های ایمنی لنفوسیت‌ها

وضعیت	تعداد سلول T	عملکرد سلول T	تعداد سلول B	آنتی‌بادی‌های سرم	فراوانی
XLA، سندروم بروتون	√	√	↓↓	↓	نادر
نقص RAG1 , RAG2	↓↓	↓↓	↓↓	خیر	نادر
X-SCID	↓↓	↓	√	↓	نادر
XLP، سندروم دانکن	√	↓	√	√ یا ↓	نادر
X-hyper IgM (جهش در CD40 یا CD40L)	√	↓	√	IgM↑↑، اما IgE، IgG یا IgA وجود ندارند.	نادر
سندروم ویسکات آلدریچ	√	↓	√	IgA↑ ،IgE↑ ،IgM↓ ↓	نادر
SCID: نقص ADA یا PNP	↓↓	↓↓	↓	↓	بسیار نادر
نقص HLA	↓	↓	√	پاسخ آنتی‌ژنی ضعیف	بسیار نادر
آتاکسی تلانژکتازی	↓	↓	√	IgA↓ ،IgE↓ ،IgG2↓	غیر شایع
سندروم دی جورج	↓↓	↓	√	IgA↓ ،IgE↓ ،IgG↓	بسیار نادر
نقص IgA	√	√	√	IgA↓	شایع

ADA: آدنوزین دآمیناز، Ag: آنتی‌ژن، HLA: آنتی‌ژن لوکوسیتی انسان، Ig: ایمونوگلوبولین، PNP: پورین نوکلئوزید فسفوریلاز، RAG: ژن فعال‌کننده نوترکیبی، XLA: آگاماگلوبونیمی وابسته به X، XLP: لنفوپرولیفریتیو وابسته به X (سندروم)، X-SCID: بیماری نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به X، √= نرمال، ↑= افزایش یافته، ↓= کاهش یافته یا نقص.
فراوانی تقریبی: بسیار نادر= <۱۰

همراه است که منجر به حساسیت بیشتر فرد در برابر عفونت‌های چرکزا (تولید کننده چرک) استافیلوکوکوسی و استرپتوکوکوسی می‌شود (شکل ۱۳-۷). این باکتری‌ها توسط سلول‌های γ/δT کنترل نمی‌شوند. **نقص C3** منجر به ایجاد اختلال در فعالیت هر دو مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو کمپلمان می‌شود که در نتیجه آن شیوع عفونت‌های چرکزا بالاتر می‌رود. **نقص فاکتورهای پروپردین** فعال شدن مسیر آلترناتیو کمپلمان را معیوب می‌سازد که در نتیجه آن حساسیت به عفونت‌های چرک زا افزایش می‌یابد. سرانجام، **نقص‌هایی در C5 تا C9** با نقص در کشتار سلولی مرتبط می‌باشند که حساسیت به عفونت‌های منتشره توسط گونه‌های *نایسریا* را افزایش می‌دهد.

نقص‌ها در عملکرد فاگوسیت

افرادی که دارای نقص در فاگوسیت‌ها می‌باشند حساسیت بیشتری نسبت به عفونت‌های باکتریایی دارند نه عفونت‌های ویروسی و پروتوزآیی (شکل ۱۴-۷). ارتباط بالینی مکانیسم کشتار واسطه به اکسیژن به وسیله **بیماری گرانوماتوز مزمن** در کودکانی که فاقد آنزیم‌هایی (مانند NADPH اکسیداز)، برای تولید آنیون سوپراکسید، هستند نشان داده شده است. گرچه فاگوسیتوز در این کودکان طبیعی می‌باشد ولی این کودکان قادر به اکسید کردن NADPH نیستند و نمی‌توانند باکتری‌ها را از مسیر اکسیداتیو تخریب کنند. در بیماران مبتلا به **سندرم چدیاک هیگاشی** گرانول‌های نوتروفیلی زمانی که این سلول‌ها در مغز استخوان نابالغ هستند به هم متصل می‌شوند. از اینرو نوتروفیل‌های این بیماران می‌توانند باکتری‌ها را فاگوسیتوز نمایند اما توانایی در کشتن آن‌ها بسیار کاهش یافته است. قادر به کشتن آن‌ها نیستند. جهت کنترل عفونت، اطراف فاگوسیت آلوده، گرانولوماها تشکیل می‌شوند. افراد فاقد طحال **(Asplenic Individuals)** در معرض خطر عفونت با ارگانیسم‌های کپسول دار هستند زیرا که این افراد

سؤال‌ها

۱. نوع پاسـخ ایمنی که در انواع مختلف واکسن‌های زیر ایجاد می‌شود را شـرح دهید. مسیر پردازش و عرضه آنتی‌ژن‌های و نوع سـلول و سایتوکاین‌های درگیر در هر پاسخ را توصیف کنید.

الف) توکسوئید کزاز: تزریق داخل عضلانی فیکس شده با فرمالین، پروتئین سم کزاز غیر فعال با حرارت.

ب) واکسن پولیو غیر فعال شده: تزریق داخل عضلانی پولیو ویروس غیر فعال شـده با مواد شیمیایی که قادر به همانندسازی نیست.

ج) واکسن سـرخک زنده ضعیف شـده: تزریق داخل عضلانی ویروس که در سـلول‌ها تکثیر می‌یابد و آنتی‌ژن را در سـلول‌ها و روی سـطح سلول بیان می‌کند.

۲. ستون‌های مربوطه را پر کنید.

بیماری نقص ایمنی	اختلال ایمنی	حساسیت به عفونت‌های خاص
سندرم چیدیاک هیگاشی		
بیماری گرانولوماتوز مزمن		
نقص C5 کمپلمان		
نقص C3 کمپلمان		
نقص C1 کمپلمان		
نقـص C6، C7، C8 یا و C9 کمپلمان		
نقص در IgA		
آگاماگلو بینمی وابسته به X		
نقص سلول T وابسته به X		
AIDS		
سندرم دی جورج		

مکانیسـم پالایش ماکروفاژهای طحال را از دست داده‌اند. سایر نواقص در شکل (۱۴-۷) نشان داده شده است.

نقص‌های موجود در پاسخ‌های ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن

افرادی که دارای نقص در **عملکرد سـلول T** هسـتند بـه **عفونت‌های فرصت‌طلب** ناشـی از (۱) ویروس‌ها به ویـژه ویروس‌های پوشـش‌دار و غیر سـایتولیتیک و عود ویروس‌هایـی کـه مولد عفونت‌هـای نهفته می‌باشـند، (۲) باکتری‌هـای داخل سـلولی، (۳) قارچ‌ها، و (۴) برخی انگل‌ها، حساس می‌باشند. نقص‌های سلول‌های T می‌تواند مانع از بلوغ پاسخ‌های آنتی‌بادی سلول‌های B نیز گردد. نقص‌هـای سـلول T می‌توانند ناشـی از ناهنجاری‌های ژنتیکی (مانند سـندرم نقص سیسـتم ایمنی وابسـته به کروموزوم X، بیماری دانکن (Duncan Disease)، سـندرم دی جـرج (DiGeorge Syndrome) (جدول ۸-۷)، عفونت (مانند HIV و AIDS)، شـیمی درمانی سـرطان یا درمان سرکوب کننده ایمنی برای پیوند بافتی باشند.

در نوزادان پاسـخ سـلول T ناقص است امّا به وسیله IgG مادری تکمیل می‌شود. پاسخ‌های ناقص TH1 و نقص در اینترفرون گاما آنها را در خطر بالای عفونت‌های ناشـی از هرپـس ویروس‌ها قرار می‌دهد. همینطـور، بروز کمتر پاسـخ‌های التهابی و ایمنی سلولی در بچه‌ها شدت عفونت ناشی از هرپس (در مقایسه با بزرگسالان) (مثلاً مونوکلئوز عفونـی، آبله مرغان) و هپاتیت B را کاهش می‌دهد، امّا به دلیل عدم بهبودی کامل، سبب افزایش بالقوه بروز عفونت مزمـن ویروس هپاتیت B می‌شـود. در حاملگی نیز نوعی سـرکوب ایمنی کنترل شـده برای جلوگیری از رد جنین (به عنوان یک بافت خارجی) وجود دارد.

نقص‌های سلول B (B- Cell deficiencies) ممکن است به صورت تولید ناقص آنتی‌بـادی (هایپوگاماگلوبولینمی)، ناتوانی تغییـر کلاس‌های آنتی‌بادی یا ناتوانی در تولید زیر کلاس‌های اختصاصی آنتی‌بادی بروز نماید. افراد مبتلا به نقص در تولیـد آنتی‌بادی در برابر **عفونت‌هـای باکتریایی** بسیار حساس هسـتند. **نقـص IgA** که به نسبت ۱ به ۷۰۰ در میان سفیدپوستان رخ می‌دهد سبب حساسیت بیشتر به **عفونت‌های تنفسی** می‌گردد.

پاسخ‌ها

۱. a. یک پاسخ TH2 که اغلب باعث تولید آنتی‌بادی می‌شود در مقابل پروتئین توکسین تتانوس تولید می‌شود. لنف‌ها آنتی‌ژن را به غدد لنفاوی می‌آورند که در آن‌جا سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن را به سلول‌های TCD4 عرضه می‌کنند. سلول‌های T، IL-5 ،IL-4 ، IL-6 و IL-10 را تولید می‌کنند و باعث افزایش تولید آنتی‌بادی‌های مرتبط با TH2 می‌شوند. خاطره کافی نخواهد بود و یادآورها نیاز هستند. آنتی‌بادی که تولید می‌شود توکسین را خنثی خواهد کرد تا از بیماری جلوگیری کند.

b. واکسن غیرفعال پولیو پاسخ مشابه توکسوئید تتانوس ایجاد می‌کنند. آنتی‌بادی موجود در خون از گسترش پولیو به سلول‌های هدف و بیماری شدید جلوگیری می‌کند. ایمنی تحریک‌شده توسط واکسن از عفونت نمی‌تواند جلوگیری کند و از اینرو نمی‌تواند از گسترش ویروس در جمعیت جلوگیری نماید، از اینرو تیپ وحشی پولیو در اغلب نقاط جهان حذف شده است.

c. ویروس سرخک تولید پاسخ‌های IFN-α را تحریک می‌کند که به تبع آن NK و NKT که فعال می‌شوند که این سلول‌ها نیز مقدار کمی IFN-α را تولید می‌کنند. سلول‌های دندریتیک فعال می‌شوند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های TCD4 و TCD8 عرضه می‌کنند و همچنین IL-12 نیز تولید می‌کنند که آن نیز باعث تولید IFN−γ بیشتری توسط سلول‌های TCD4 می‌شوند. تولید IL-2 توسط سلول‌های TCD4 باعث افزایش رشد سلول‌های B و T از جمله سلول‌های TCD8 می‌شود. IFN−γ همچنین باعث تغییر کلاس آنتی‌بادی از IgM به IgG می‌شود. بعد از آن، پاسخ ایمنی شامل پاسخ TH2 همراه با بلوغ پاسخ IgG می‌شود. سلول‌های خاطره‌ای طولانی‌مدت نیز تولید خواهند شد. پاسخ ایمنی عفونت، بیماری و گسترش ویروس را مهار خواهد کرد. واکسن پس از سن ۱ سالگی نیز باید تجویز شود و ایمن‌سازی یادآور قبل از سال‌های دبیرستان نیز لازم است.

بیماری نقص ایمنی	اختلال ایمنی	حساسیت به عفونت‌های خاص
سندرم چدیاک هیگاشی	نقص آزادسازی محتویات لیزوزوم‌ها به درون فاگوزوم‌ها، تأخیر کشته شدن باکتری‌های فاگوسیته‌شده	عفونت‌های چرکزا (استافیلوکوکوسی و استرپتوکوکوسی)
بیماری گرانولوماتوز مزمن	ناتوانی در تولید پراکسید هیدروژن برای کشتن باکتری‌های فاگوسیته شده	عفونت‌های عودیابنده با باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی به ویژه استافیلوکوکوس اورئوس و پسودوموناس ائروژینوزا
نقص C5 کمپلمان	کاهش کموتاکسی و از بین رفتن باکتری‌ها	عفونت‌های باکتریایی
نقص C3 کمپلمان	جلوگیری از آبشار کمپلمان. C3 در هر دو مسیر اصلی و فرعی کمپلمان یک عنصر مرکزی است.	عفونت استافیلوکوکوسی، استرپتوکوکوسی و سایر باکتری‌های گرم مثبت
نقص C1 کمپلمان	جلوگیری از مسیر کلاسیک کمپلمان	عفونت‌های باکتریایی
نقص در C8, C7, C6 و یا C9	ناتوانی در حمله غشایی	عفونت‌های نایسریایی
نقص در IgA	نقص در سلول‌های B، تولید ناکافی سیتوکین‌ها، جهش در زنجیره J یا زنجیره ترشحی	عفونت‌های تنفسی و روده‌ای
آگاماگلوبینی وابسته به X	نقص CD40، نقص بلوغ سلول‌های Pre-B	عفونت‌های باکتریایی و سایر عفونت‌ها. نمی‌توانند تغییر کلاس آنتی‌بادی را تحمل کنند.

پاسخ‌ها

بیماری نقص ایمنی	اختلال ایمنی	حساسیت به عفونت‌های خاص
نقص سلول T وابسته به X	نقص رسپتورهای مشترک IL-4, IL-7, IL-2 IL-9 , IL-15 یا سیگنال‌های رسپتور	باکتری‌های درون سلولی، عفونت‌های ویروسی (به ویژه هرپس و JC) و قارچی. نمی‌توانند تغییر کلاس آنتی‌بادی را تحمل کنند.
AIDS	سلول‌های TCD4 توسط HIV کشته می‌شوند.	باکتری‌های درون سلولی. ویروسی (به ویژه JC و هرپس) قارچ‌ها و انگل‌ها
سندرم دی‌جرج	بلوغ سلول‌های T	باکتری‌های درون سلولی. ویروس‌ها (به ویژه JC و هرپس) قارچ‌ها و انگل‌ها. نمی‌توانند تغییر کلاس آنتی‌بادی را تحمل کنند.

فصل

۸ واکسن‌های ضد میکروبی

ایمنی، چه در واکنش به عفونت ایجاد شده باشد یا ایمن‌سازی یا به عنوان یک درمان تجویز شده، می‌تواند موجب کاهش یا جلوگیری از بروز علایم شدید بیماری شود. پاسخ‌های ایمنی خاطره‌ای فعال شده در نتیجه تهدید در فرد مصون شده با سرعت و قدرت بیشتری علیه عامل عفونی نسبت به فرد غیرمصون فعال می‌شوند. ایمونیزاسیون یک جمعیت، همانند مصون سازی فردی، از پخش عامل عفونی از طریق کاهش تعداد میزبان‌های حساس **(ایمنی گروهی (Herd Immunity))** ممانعت می‌کند. برنامه‌های ایمونیزاسیون در سطوح ملی و بین‌المللی اهداف زیر را دنبال می‌کنند:

(۱) حفاظت گروه‌های جمعیتی در برابر علائم سیاه سرفه، دیفتری، کزاز و هاری.

(۲) حفاظت و کنترل انتشار سرخک، اوریون، سرخجه، آبله مرغان، آنفلوآنزا، روتاویروس، **هموفیلوس آنفولانزا تیپ B** (Hib).

(۳) حذف سوش وحشی پولیومیلیت در اغلب کشورهای جهان و آبله در تمام جهان.

(۴) کاهش خطر سرطان ناشی از پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) خطر بالا یا عفونت‌های ویروس هپاتیت B (HBV) مزمن.

با پیوستگی برنامه‌های ایمونیزاسیون، اقدامات پیشگیری از بیماری می‌تواند به وسیله محدود کردن برخورد افراد سالم با افراد آلوده **(قرنطینه)** و از طریق حذف منبع (مثلاً تصفیه آب آشامیدنی) یا روش‌های گسترش (مثلاً از بین بردن پشه‌ها) عامل عفونی امکان‌پذیر گردد. از سال ۱۹۷۷، آبله طبیعی به طور موفقیت آمیز با استفاده از برنامه منسجم واکسیناسیون و قرنطینه به وسیله سازمان بهداشت جهانی (WHO) ریشه کن شده است. پولیو و سرخک نیز مورد هدف ریشه‌کنی بوده‌اند.

هنوز بیماری‌های قابل پیشگیری توسط واکسن در جاهایی که برنامه‌های ایمن‌سازی در دسترس نبوده یا بسیار گران می‌باشند (کشورهای در حال توسعه) یا اطلاعات غلط وجود دارد یا اعتقادات شخصی یا بی‌توجهی مانع استفاده از واکسن می‌گردد، هنوز رخ می‌دهد. برای مثال شیوع سرخک که سالانه سبب مرگ ۲ میلیون نفر در سراسر جهان می‌شود وقوع آن به همه این دلایل در ایالات متحده و اروپا ادامه پیدا کرده است. بحث راجع به هر یک از واکسن‌ها با بیماری که از آن پیشگیری می‌کنند در فصل‌های بعدی ارائه شده است.

انواع ایمونیزاسیون

تزریق آنتی‌بادی خالص شده یا سرم حاوی آنتی‌بادی که حفاظت سریع و موقتی یا درمان یک فرد را سبب می‌شود تحت عنوان **ایمنی غیر فعال (Passive Immunization)** نامیده می‌شود. نوزادان، ایمنی غیر فعال طبیعی را از ایمونوگلوبولین مادرشان که از جفت می‌گذرد و یا در شیر مادر حضور دارد، دریافت می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها درمانی که پاسخ‌های خودایمنی و سلول T شخصی‌شده را بلوکه می‌کنند یا درمان ضدتومور سلول دندرتیک (DC) نیز اشکالی از ایمنی فعال هستند.

ایمنی فعال (Active Immuniaztion) زمانی که پاسخ ایمنی در مقابله با یک ایمونوژن از قبیل برخورد با یک عامل عفونی **(ایمنی ذاتی (Natural Immunization))** یا از طریق برخورد با میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های آن‌ها در واکسن‌ها تحریک می‌شود، به وجود می‌آید. در درگیری بعدی با عامل بیماریزا پاسخ ایمنی ثانویه که سریع‌تر و کارآمدتر در محافظت فرد می‌باشد فعال می‌شود و یا آنتی‌بادی برای ممانعت از انتشار یا بیماریزایی عامل به وجود می‌آید.

ایمونیزاسیون غیر فعال

ایمنی سازی غیر فعال ممکن است در موارد زیر به کار برده شود:

(۱) برای پیشگیری از بیماری پس از یک تماس شناخته شده (مثلاً پس از صدمه با سوزن خونی آلوده به ویروس هپاتیت B [HBV]).

(۲) برای بهبودی علایم بیماری در حال پیشرفت.

(۳) برای حفاظت بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی.

(۴) برای مهار عملکرد سموم باکتریایی یا زهرها و ممانعت از بیماری که توسط آن‌ها ایجاد می‌شود (یعنی به عنوان درمان).

ایمونوگلوبولین سرم تهیه شده از انسان‌ها یا حیوانات (مثلاً اسب‌ها) مثبت از نظر سرولوژیکی (seropositive) بعنوان پروفیلاکسی برای چندین بیماری ویروسی و باکتریایی در دسترس می‌باشد (جدول ۱-۸). ایمونوگلوبولین سرمی انسان از منبع پلاسما بدست می‌آید و حاوی مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌های طبیعی برای یک فرد بالغ است. فرآورده‌های ایمونوگلوبولین اختصاصی با تیتر بالا برای ویروس هپاتیت B (HBIg)، ویروس واریسلا-زوستر (VZIg)، ویروس هاری (RIg) و باکتری کزاز (TIg) در

جدول ۱-۸. ایمونوگلوبولین‌های در دسترس برای پیشگیری بعد از مواجهه*

بیماری	منبع
هپاتیت A	انسان
هپاتیت B	انسان
سرخک	انسان
هاری	انسان⁺
آبله مرغان، واریسلا زوستر	انسان⁺
سایتومگالوویروس	انسان
کزاز	انسان⁺، اسب
بوتولیسم	اسب
دیفتری	اسب
ویروس سین سی شیال تنفسی	مونوکلونال

*ایمونوگلوبولین مربوط به سایر عوامل نیز ممکن است در دسترس باشد.

⁺ آنتی‌بادی اختصاصی با تیتر بالا در دسترس است و ترجیحاً برای درمان به کار می‌رود.

دسترس است. ایمونوگلوبولین انسانی به دلیل آنکه واکنش ازدیاد حساسیت کمتری (بیماری سرم) ایجاد می‌کند نسبت به ایمونوگلوبولین حیوانی ارجح‌تر است.

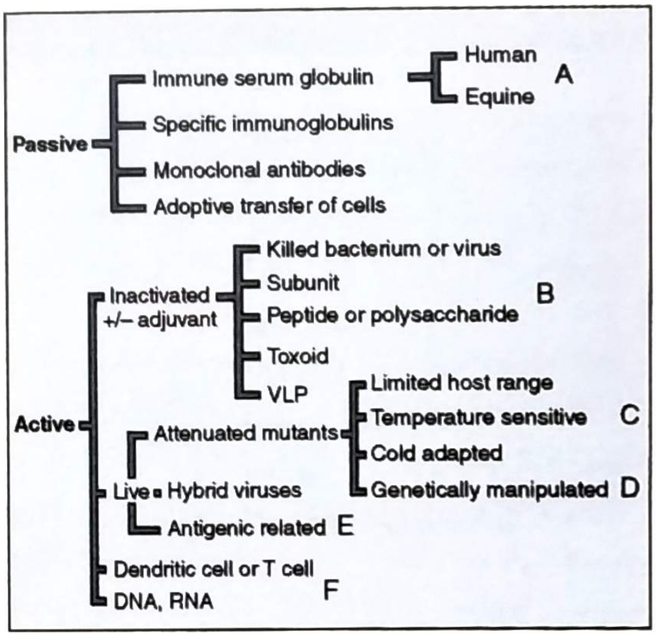
فرآورده‌های آنتی‌بادی مونوکلونال جهت حفاظت در مقابل عوامل و بیماری‌های مختلف گسترش یافته‌اند. بسیاری از این آنتی‌بادی‌ها بصورت ژنتیکی از ژن‌های ایمونوگلوبولین انسانی مهندسی یا انسانیزه شده‌اند تا واکنش‌های رد آنتی‌بادی به حداقل برسد. علاوه بر بیماری‌های عفونی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بعنوان درمان برای ممانعت از پاسخ‌های سایتوکینی بیش از اندازه و پاسخ‌های سلولی در بیماری‌های خودایمنی، تحریک پاسخ‌های ضد توموری و برای سایر درمان‌ها استفاده می‌شوند.

ایمونیزاسیون فعال

اصطلاح واکسن (Vaccine) از ویروس واکسینیا (Vaccinia Virus) گرفته شده است که عضوی از خانواده پاکس ویروس‌ها با ویرولانس اندک بوده و جهت ایمونیزاسیون مردم علیه آبله به کار رفته است. واکسن‌های کلاسیک می‌توانند براساس ایجاد پاسخ ایمنی در برابر عفونت (**واکسن‌های زنده** همچون واکسینیا) و یا نبودن هیچ‌گونه پاسخ ایمنی (**واکسن‌های غیر فعال شده-زیر واحدی-کشته شده (Inactivated-subunit-killed Vaccines)**) به دو گروه تقسیم شوند (شکل ۱-۸). واکسن‌های داکسی ریبونوکلئیک اسید (**Deoxyribonucleic Acid (DNA) Vaccines**) یکی از روش‌های جدید ایمونیزاسیون می‌باشند که عفونت را شبیه سازی می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی نسبت به پروتئین میکروبی یا سایر پروتئین‌های کد شده تحریک می‌شود (بعداً شرح داده می‌شود).

واکسن‌های غیر فعال شده (Inactivated Vaccines)

در واکسن‌های غیر فعال شده از مقدار زیادی آنتی‌ژن استفاده می‌نمایند تا بتوانند پاسخ محافظتی آنتی‌بادی را بدون خطر ایجاد عفونت به وسیله عامل، ایجاد کنند. واکسن‌های غیر فعال به وسیله غیر فعال نمودن شیمیایی (مثلاً فرمالین) یا غیر فعال کردن حرارتی باکتری‌ها، توکسین‌های باکتریایی



شکل ۱-۸. انواع ایمنی. آنتی‌بادی‌ها (ایمنی غیر فعال) می‌توانند برای ممانعت از عملکرد عوامل عفونی به کار روند یا پاسخ ایمنی (ایمنی فعال) می‌تواند توسط عفونت طبیعی یا واکسیناسیون به وجود آید. شکل‌های مختلف ایمنی فعال و غیر فعال وجود دارد. A، اگر آنتی‌بادی انسانی در دسترس نباشد آنتی‌بادی‌های اسبی می‌توانند به کار روند. B، واکسن می‌تواند از اجزاء خالص شده عوامل عفونی تشکیل شده باشد و یا از طریق مهندسی ژنتیکی (Vitus-like Protein [VLP]) ساخته شود. C، واکسن از طریق پاساژ در حیوانات، تخم مرغ‌های جنین‌دار یا سلول‌های کشت بافتی قابل تولید است. D، حذف، اضافه، بازآرایی و سایر موتانت‌های مشتق از آزمایشگاه E، واکسن از گونه‌های مختلف یک ویروس تشکیل شده که دارای آنتی‌ژن مشترک با ویروس انسانی است. F، دستاوردهای جدیدتر و تجربی واکسن. RNA، ریبونوکلئیک اسید.

یا ویروس‌ها و یا به وسیله خالص کردن یا سنتز ترکیبات یا زیر واحدهای عوامل عفونی بدست می‌آیند. واکسن‌های غیرفعال معمولاً پاسخ‌های آنتی‌بادی (پاسخ‌های TH2) و پاسخ ایمنی وابسته به سلول محدوده شده را ایجاد می‌کنند.

این واکسن‌ها معمولاً با یک **ادجوانت (Adjuvant)** که باعث تقویت ایمنی‌زایی از طریق افزایش برداشت یا تحریک سلول‌های دندریتیک (DCs) و ماکروفاژها می‌شود، تجویز می‌شوند. **آلوم** (هیدروکسید آلومینیوم یا فسفات آلومینیوم) متداول‌ترین آدجوانت و تأییدشده می‌باشد. بسیاری از واکسن‌های پروتئینی بر روی آلوم (Alum) رسوب داده می‌شوند تا سبب رهایی آهسته آنتی‌ژن و جذب توسط دندریتیک سل‌ها (DCs) و ماکروفاژها شوند. سایر ادجوانت‌ها ممکن است گیرنده‌های شبه Toll را تحریک نموده یا اینفلامازوم را در این سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن فعال کنند تا پاسخ‌هایی را که شباهت بیشتری به ایمونیزاسیون طبیعی دارند تحریک نمایند. ادجوانت‌های تجربی شامل امولسیون‌ها، ذرات شبیه ویروس (Virus-like Particles)، لیپوزوم‌ها (Liposomes) (به کمپلکس‌های لیپیدی معروف هستند)، اجزاء دیواره سلولی باکتریایی، قفس‌های ملکولی برای آنتی‌ژن و سورفکتانت‌های پلیمریک و شکل‌های ضعیف شده سم کلرا (Cholera Toxin) و لنفوتوکسین اشریشیاکلی (*Escherichi coli Lymphotoxin*) می‌باشند. شکل‌های ضعیف شده سم کلرا و لنفوتوکسین اشریشیاکلی ادجوانت‌های قوی برای آنتی‌بادی ترشحی (ایمونوگلوبولین A) پس از ایمونیزاسیون از طریق دهان یا داخل بینی هستند. MF59 (میکروفلوئید اسکوالن (Squalene Microfluidized) در امولسیون آب و چربی) در واکسن آنفلوآنزا $AS01_b$ و Fluad و مونوفسفوریل لیپید A (Monophosphoryl Lipid A (MPL)) مخلوط با ساپونین در لیپوزوم برای واکسن زوستر Shingrix استفاده می‌شوند. استفاده از ادجوانت پاسخ‌های وابسته به سلول را تحریک کرده و امکان کاهش در میزان آنتی‌ژن موردنیاز برای تحریک ایمنی حفاظتی را فراهم می‌سازد.

واکسن‌های غیر فعال شده بیشتر از واکسن‌های زنده برای ایجاد حفاظت در برابر اکثر باکتری‌ها و ویروس‌هایی که نمی‌توانند ضعیف شوند و یا ممکن است عفونت عود کننده ایجاد کنند و یا بالقوه سرطانزا هستند، به کار می‌روند. واکسن‌های غیر فعال معمولاً بی‌خطر هستند به استثنای افرادی که در برابر اجزای واکسن دچار واکنش‌های آلرژیک می‌شوند. معایب واکسن‌های غیر فعال شده در ادامه آمده است و با واکسن‌های زنده در جدول ۲-۸ مقایسه شده‌اند.

(۱) ایمنی معمولاً مادام العمر نیست.

(۲) ایمنی ممکن است فقط هومورال (TH2) باشد نه وابسته به سلول.

(۳) واکسن موجب برانگیختن پاسخ IgA موضعی نمی‌شود.

(۴) دوزهای یادآور لازم است.

(۵) دوزهای بیشتری باید مورد استفاده قرار گیرد.

جدول ۲-۸. مزایا و معایب واکسن‌های زنده در مقابل واکسن‌های غیر فعال شده

ویژگی	زنده	غیر فعال شده
مسیر تجویز	طبیعی یا تزریق *	تزریق
دوز ویروس	پایین	بالا
تعداد دوزها، میزان	تک دوز، پایین †	چندگانه، بالا
نیاز به ادجوانت	خیر	بله ‡
مدت مصونیت	طولانی مدت	کوتاه مدت
پاسخ آنتی‌بادی	IgG ، IgA§	IgG ،IgM
پاسخ ایمنی وابسته به سلول	خوب	ضعیف
پتانسیل پایداری	بله	پایدارتر
اثرات جانبی ¶	گاهی علائم ملایم	گاهی بروز راش روی بازو
بازگشت ویرولانس	به ندرت	خیر

Ig: ایمونوگلوبولین
* خوراکی یا تنفسی در مواقع خاص.
† ممکن است یک یادآور پس از ۱۰-۶ سال لازم باشد (تب زرد، سرخک، سرخجه).
‡ IgA از طریق مسیر تنفسی یا خوراکی استعمال می‌شود.

سه نوع عمده واکسن‌های غیر فعال باکتریایی وجود دارد: **توکسوئید (Toxoid)** (توکسین‌های غیر فعال شده)، **باکتری‌های غیر فعال (کشته شده) (Inactivated (Killed))** و ترکیبات سطحی باکتری‌ها از قبیل **زیر واحدهای پروتئین یا کپسول (Capsule or Protein Subunits)**. واکسن‌های باکتریایی که هم اکنون در دسترس می‌باشند در جدول (۳-۸) فهرست شده‌اند. اکثر واکسن‌های ضد باکتریایی، بدن را در برابر فعالیت پاتوژنیک توکسین‌ها محافظت می‌کنند.

از میان سایر ویروس‌ها، واکسن‌های ویروسی غیر فعال شده برای **پولیو، هپاتیت A، آنفولانزا و هاری** در دسترس هستند. **واکسن پولیو سالک (واکسن پولیومیلیت غیر فعال شده یا [IPV])** از طریق غیر فعال کردن ویریون‌ها به وسیله فرمالدهید (Formaldehyde) تهیه می‌شود. واکسن هاری از طریق غیر فعال کردن شیمیایی ویریون‌هایی که در سلول‌های کشت بافت دیپلوئید انسان رشد کرده‌اند، بدست می‌آید. به علت سیر آهسته هاری، واکسن را می‌توان فوراً پس از آنکه فرد در معرض ویروس هاری قرار گرفت، تجویز کرد تا پاسخ آنتی‌بادی محافظتی ایجاد شود.

واکسن زیر واحدی (Subunit Vaccine) از اجزای باکتریایی یا ویروسی تشکیل شده که پاسخ ایمنی محافظتی را ایجاد می‌کند. ساختارهای سطحی باکتری‌ها و پروتئین‌های اتصالی ویروسی (کپسید یا گلیکوپروتئین‌ها) آنتی‌بادی‌های محافظتی ایجاد می‌کنند. همچنین آنتی‌ژن‌های سلول T ممکن است در واکسن زیر واحدی مورد استفاده قرار گیرند. ترکیب ایمونوژن می‌تواند از باکتری، ویروس یا سلول‌های مبتلا به ویروس به وسیله روش‌های بیوشیمیایی یا از طریق مهندس ژنتیک با بیان ژن‌های ویروسی کلون شده در باکتری یا سلول‌های یوکاریوت تهیه شود. برای مثال واکسن زیر واحد هپاتیت B در ابتدا از آنتی‌ژن سطحی تهیه شده از سرم انسانی ناقلین مزمن ویروس تهیه شده است. امروزه واکسن هپاتیت B از مخمری که ژن HBsAg در آن تکثیر می‌یابد، خالص می‌شود. آنتی‌ژن خالص شده، تیمار شده با روش شیمیایی و جذب شده روی آلوم (Alum) بعنوان واکسن مورد استفاده قرار می‌گیرد. پروتئین‌های زیر واحدی که در واکسن HBV استفاده می‌شوند و واکسن‌های پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) **از ذرات شبه ویروس (VLPs)** تهیه می‌گردند بیشتر از پروتئین‌های تکی ایمونوژنیک هستند. همینطور واکسنی که از عود مجدد ویروس واریسلا زوستر (VZV) (Shingles) جلوگیری می‌کند از گلیکوپروتئین E ویروس VZV فرموله شده بصورت لیپوزوم و ادجوانت شده با AS101 تشکیل شده است.

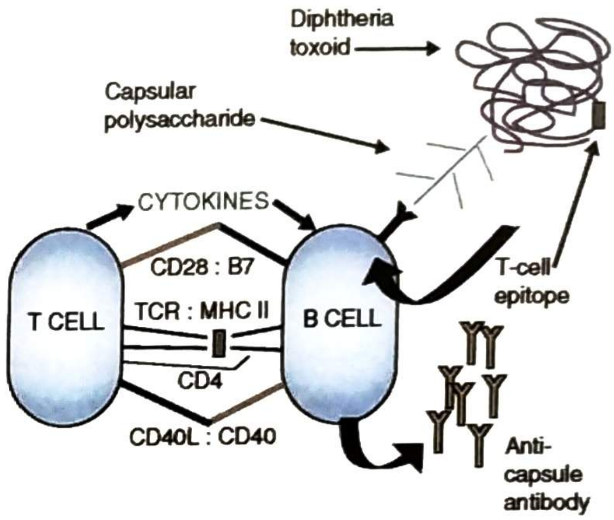
جدول ۳-۸. *واکسن‌های باکتریایی

باکتری (بیماری)	ترکیبات واکسن	چه کسانی باید واکسن‌ها را دریافت کنند
کورینه باکتریوم دیفتریه (دیفتری)	توکسوئید	بچه‌ها و بزرگسالان
کلستریدیوم تتانی (کزاز)	توکسوئید	بچه‌ها و بزرگسالان
بوردتلا پرتوسیس (سیاه سرفه)	فاقد سلول (Acellular)	بچه‌ها و نوجوانان
هموفیلوس آنفولاآنزا B (Hib)	کپسول پلی ساکاریدی کنژوگه‌شده با پروتئین	بچه ها
نایسریا مننژیتیدیس A، C، Y، W135 (بیماری مننگوککی)، نایسریا مننژیتیدیس B	کپسول پلی‌ساکاریدی، کپسول پلی‌ساکاریدی کنژوگه‌شده با پروتئین، پروتئین‌های غشاء خارجی	افراد در خطر بالا (مانند افراد فاقد طحال)، افراد مسافرت کننده به مناطق اندمیک (مانند پرسنل نظامی)، بچه ها
استرپتوکوکوس پنومونیه (بیماری پنوموکوکی و مننژیت)	کپسول پلی ساکاریدی، کپسول پلی‌ساکاریدی کنژوگه‌شده با پروتئین	افراد در خطر بالا (مانند افراد فاقد طحال)، بچه ها، افراد مسن
ویبربو کلرا (وبا)	سلول کشته شده (Killed Cell)	مسافرینی که در خطر مواجهه قرار دارند.
سالمونلا تایفی (تایفوئید)	سلول کشته شده، پلی ساکارید	مسافرینی که در خطر مواجهه قرار دارند، تماس‌های خانوادگی، کارگران فاضلاب
باسیلوس آنتراسیس (سیاه زخم)	سلول کشته شده	کسانی که با پشم و مو وارداتی سر و کار دارند، پرسنل نظامی
یرسینیا پستیس (طاعون)	سلول کشته شده	دامپزشکان و کسانی که با حیوانات سر و کار دارند.
فرانسیسلا تولارنسیس (تولارمی)	زنده تخفیف حدت یافته	کسانی که با حیوانات در مناطق اندمیک سر و کار دارند.
کوکسیلا بورنتی (تب Q)	غیرفعال شده (Inactivated)	پرسنل آزمایشگاه که با کوکسیلا بورنتی کار می‌کنند، کسانی که با گوسفندان سر و کار دارند.
مایکوباکتریوم‌توبرکلوزیس (توبرکلوزیس)	باسیل زنده ضعیف شده کالمت-گرین مایکوباکتریوم بوویس	در ایالات متحده توصیه نمی‌شود.

*با توجه به فراوانی کاربرد لیست شده‌اند.

اغلب واکسن‌های سالانه آنفولانزا غیر فعال شده از مخلوطی از پروتئین‌های هماگلوتنین و نورآمینیداز تهیه شده از تخم مرغ‌های جنین‌دار یا سلول‌های کشت بافت آلوده شده با سویه‌های مختلف آنفلوآنزا A و B یا از پروتئین مهندسی‌شده به صورت ژنتیکی تشکیل شده‌اند. ترکیب واکسن سالانه فرمول بندی می‌شود تا در برابر سویه‌های ویروس آنفولانزا که پیش بینی می‌شود در سال آینده تهدیدی برای جمعیت به شمار آیند، حفاظت ایجاد کند.

واکسن‌های علیه **هموفیلوس آنفولانزای B (Haemophilus influenza B)**، **نایسریا مننژیتیدیس (Neisseria meningitidis)**، سالمونلا تیفی (*Salmonella Typhi*) و استرپتوکوکوس پنومونیه (۲۳ سویه) از پلی ساکاریدهای کپسولی (Capsular Polysaccharides) تهیه می‌شوند. متأسفانه پلی ساکاریدها معمولاً ایمونوژن‌های ضعیفی هستند (آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T می‌باشند). واکسن مننگوکوکی از چهار سروتیپ اصلی پلی ساکاریدی (A، C، Y و W135) تشکیل شده است. واکسن پنوموکوکی حاوی پلی‌ساکاریدها از ۲۳ سروتیپ می‌باشد. قدرت ایمنی‌زایی پلی‌ساکاریدها را می‌توان از طریق اتصال شیمیایی آن به یک پروتئین ناقل (**واکسن کونژوگه** (Conjugate Vaccine)) افزایش داد (به عنوان مثال: توکسوئید دیفتری، پروتئین غشاء خارجی نایسریا مننژیتیدیس یا پروتئین کورینه باکتریوم دیفتری) (شکل ۲-۸). کمپلکس پلی‌ساکارید هموفیلوس آنفولانزا B (Hib)-ناقل توکسوئید دیفتری



شکل ۲-۸. واکسن‌های کنژوگه پلی ساکارید کپسولی. پلی ساکاریدهای کپسولی ایمونوژن‌های ضعیفی هستند و سلول T کمکی را تحریک نمی‌کنند و تنها IgM بدون خاطره را تحریک می‌کنند. کپسول پلی ساکاریدی کونژوگه شده به یک پروتئین (مثلا توکسوئید دیفتری) به IgM ضد پلی ساکاریدی سطحی روی سلول B متصل می‌شود که این کمپکس به داخل کشیده شده، پردازش می‌شود و سپس پپتید روی MHC کلاس II به سلول‌های TCD4 عرضه می‌گردد. این سلول‌های T فعال شده و سایتوکین تولید می‌کنند و سبب تغییر کلاس ایمونوگلوبین برای سلول B اختصاصی پلی ساکارید می‌گردند. سلول B می‌تواند فعال شود، IgG تولید کند و سلول‌های خاطره‌ای توسعه خواهند یافت. TCR، گیرنده سلول T.

H. influenza B (Hib) polysaccharide-diphtheria) (Toxoid Carrier Complex برای تجویز در نوزادان و کودکان مورد تأیید قرار گرفته است. یک واکسن **کونژوگه پنوموکوکی** جهت استرپتوکوکوس پنومونیه تهیه شده است که در آن پلی ساکارید ۱۳ مورد از شایع ترین سویه‌ها در ایالات متحده به فرم غیر سمی توکسین دیفتری (Diphtheria Toxin) متصل شده است. این واکسن برای استفاده در نوزادان و کودکان در دسترس می‌باشد. سایر واکسن‌های پلی ساکاریدی کمتر ایمونوژن هستند و باید در افراد بالای ۲ سال استفاده شوند.

واکسن‌های زنده (Live Vaccines)

واکسن‌های زنده با ارگانیسم‌های زنده‌ای که توانایی بیماریزایی آن‌ها محدود شده است (مثلاً ارگانیسم‌های **غیر ویرولانس (Avirulent) یا ضعیف شده (Attenuated))** تهیه می‌شوند. واکسن‌های زنده مخصوصاً برای محافظت علیه عفونت‌های ناشی از ویروس‌های پوشش‌دار که به پاسخ‌های ایمنی سلولی وابسته به T برای از بین بردن عفونت نیاز دارند، مفید است. ایمن سازی با واکسن زنده مشابه عفونت طبیعی است که در آن پاسخ‌های ایمنی از طریق پاسخ‌های ایمنی ذاتی، TH1 و سپس TH2 و پاسخ‌های ایمنی هومورال، سلولار و خاطره‌ای توسعه می‌یابد. مصونیت ایجاد شده معمولاً طولانی مدت و وابسته به مسیر تجویز است و می‌تواند پاسخ ایمنی طبیعی علیه عامل عفونی را تقلید کند. به هر حال، سه مشکل عمده در رابطه با واکسن‌های زنده وجود دارد:

(۱) ویروس موجود در واکسن ممکن است هنوز برای افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند و یا زنان حامله‌ای که حتی برای حذف عفونت ویروس ضعیف شده، منابع ایمونولوژیکی ندارد خطرناک باشد.

(۲) واکسن ممکن است به فرم ویروسی بیماریزا تبدیل شود.

(۳) واکسن باید همواره زنده بماند.

واکسن‌های باکتریایی زنده (Live Bacterial Vaccines) شامل واکسن سویه ضعیف شده سالمونلا تایفی (Ty21a) تجویز شونده از طریق خوراکی برای حصبه (Typhoid)، واکسن باسیل کالمت گرین (BCG)برای توبرکلوزیس (Tuberculosis) که از سویه ضعیف شده مایکو باکتریوم بوویس به دست می‌آید و واکسن ضعیف شده تولارمی (Tularemia) می‌باشند. ترکیب پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول و آنتی‌بادی ایجاد شده به وسیله واکسن زنده ممکن است علیه باکتری‌های رشد کننده به صورت داخل سلولی مفید باشد. واکسن BCG در ایالات متحده استفاده نمی‌شود زیرا افراد واکسینه شده نسبت به تست مشتق پروتئینی خالص شده (Purified Protein Derivative (PPD)) که یک تست غربالی برای کنترل سل در ایالات متحده می‌باشد نوعی واکنش مثبت کاذب نشان می‌دهند.

واکسن‌های ویروسی زنده از موتانت‌هایی با ویرولانس کم **(ضعیف شده (Attenuated))** از ویروس تیپ وحشی، ویروس‌هایی از سایر گونه‌ها که شاخص‌های آنتی‌ژنی مشترکی دارند (واکسینیا برای آبله، روتا ویروس گاوی یا میمون) و یا ویروس‌هایی که از طریق مهندسی ژنتیکی

جدول ۴-۸. واکسن‌های* ویروسی

ویروس	ترکیبات واکسن	چه کسانی باید واکسن را دریافت کنند
پولیو، غیرفعال‌شده	سه‌ظرفیتی (واکسن سالک)	کودکان
پولیو ضعیف‌شده	زنده (واکسن پولیو خوراکی، واکسن سابین).	کودکان، کودکان در نواحی اندمیک
سرخک	ضعیف شده	کودکان
اوریون	ضعیف شده	کودکان
سرخجه	ضعیف شده	کودکان
واریسلا زوستر	ضعیف شده	کودکان
زوستر	دوز بالاتر	بالغین بالاتر از ۶۰ سال
	gpE ادجوانت شده	
روتاویروس	هیبریدهای ضعیف‌شده انسان- گاو	نوزادان
پاپیلوما ویروس انسانی (HPV)	ذره شبه ویروس (VLP)	دختران ۹ تا ۲۶ سال
آنفولاآنزا	غیر فعال شده یا HA نوترکیب	کودکان، بالغین، به ویژه پرسنل پزشکی و افراد مسن
	دوز بالا یا ادجوانت شده	بالای ۶۵ سال
	ضعیف شده (اسپری بینی)	۲ تا ۵۰ سال
هپاتیت B	زیر واحد (VLP)	نوزادان، کارکنان بخش بهداشت، گروه‌های در معرض خطر زیاد (مانند شریک‌های جنسی، استفاده کننده‌های داروهای داخل وریدی)
هپاتیت A	غیر فعال شده	کودکان، کارکنان بخش اطفال، مسافران به نواحی اندمیک، بومیان آمریکا و آلاسکا
آدنوویروس	ضعیف شده	پرسنل نظامی
تب زرد	ضعیف شده	مسافران در خطر تماس، پرسنل نظامی
هاری	غیر فعال شده	هر کسی که در معرض ویروس باشد، تماس قبلی؛ دامپزشکان و کسانی که با حیوانات سرو کار دارند.
آبله انسانی	ویروس واکسینیای زنده	محافظت مردم در برابر بیوتروریسم، نظامیان
آنسفالیت ژاپنی	غیر فعال شده	مسافران در خطر تماس

VLP، ذره شبه ویروس؛ gpE، گلیکوپروتئین E ویروس واریسلا زوستر.
*بر اساس فراوانی کاربرد لیست شده است.

فاقد خاصیت ویرولانس هستند، تشکیل شده‌اند (شکل ۱-۸ را ببینید). ویروس‌های نوع وحشی با رشد در تخم مرغ‌های جنینی یا کشت سلول‌های بافتی در دماهای غیر فیزیولوژیک (۲۵ تا ۳۴ درجه سانتی‌گراد) و یا دور از فشارهای انتخابی پاسخ‌های ایمنی میزبان تضعیف می‌شوند. این شرایط **انتخاب** یا اجازه رشد سویه‌های ویروسی (موتانت‌ها) که (۱) ویرولانس کمتری دارند زیرا آهسته در ۳۷ درجه سانتی‌گراد (**سویه‌های حساس به دما** [مثل واکسن سرخک] و سویه‌هایی سازگار شده به سرما [واکسن آنفلوآنزا]) رشد می‌کنند، (۲) سوش‌های که به خوبی در هر سلول انسانی همانندسازی نمی‌کنند (**جهش یافته‌های محدود به میزبان**)، (۳) سوش‌هایی که نمی‌توانند از کنترل ایمنی فرار کنند و یا (۴) سوش‌هایی که می‌توانند در مکان بی‌خطر همانندسازی کنند اما در بافت هدف خاص که در طی بیماری درگیر می‌شود توانایی انتشار، اتصال یا تکثیر را ندارند (مثلا همانندسازی واکسن پولیو در دستگاه گوارش است اما نمی‌تواند به نورون‌ها برسد یا آنها را عفونی کند) را می‌دهد. مثال‌هایی از واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف شده که هم اکنون مورد استفاده قرار می‌گیرند در جدول ۴-۸ فهرست شده است.

اولین واکسن، یعنی واکسن بیماری آبله توسط ادوارد جنر (Edward Jenner) ساخته شد. ایده ساخت واکسن از آنجا در وی شکل گرفت که او مشاهده کرد ویروس آبله گاوی (واکسینیا (Vaccinia)) که ویروس بیماریزا از گونه دیگر، است که دارای شاخص‌های آنتی‌ژنتیک مشترک با ویروس آبله انسانی است و می‌تواند عفونت‌های خوش خیمی را در انسان ایجاد کند و از طرفی پاسخ محافظتی علیه آبله انسانی نیز در فرد مبتلا به آبله گاوی ایجاد می‌شود. بعلاوه، مخلوطی از نوترتیبی ژنتیکی بین روتاویروس‌های گاوی و انسانی اساس واکسن رایج تجویز شونده برای محافظت نوزادان در برابر روتا ویروس انسانی می‌باشد.

در دهه ۱۹۵۰، آلبرت سابین (Albert Sabin) اولین واکسن پولیو خوراکی زنده (**Live Oral Polio Vaccine** (**OPV**)) را تولید نمود. این واکسن ویروس ضعیف شده به وسیله چندین بار پاساژ از سه تیپ پولیوویروس در سلول‌های کشت بافت کلیه میمون بدست آمد. حداقل ۵۷ موتاسیون در سویه واکسن پولیو تیپ I اتفاق افتاده است. زمانی که این واکسن به شکل خوراکی تجویز شود IgA در معده و IgG در سرم ترشح می‌گردد که در این حالت با طی دوره طبیعی عفونت به وسیله ویروس سوش وحشی مصونیت طولانی فراهم می‌گردد. این واکسن ارزان بوده، تجویز آن آسان است و نسبتاً پایدار می‌باشد و می‌تواند از طریق تماس‌های فرد ایمن شده گسترش یابد. برنامه‌های ایمن سازی مؤثر در اغلب کشورهای جهان منجر به ریشه‌کنی پولیو تیپ وحشی شده است (شکل ۲-۸ را ببینید). متأسفانه به دلیل خطر ایجاد بیماری از طریق واکسن زنده ضعیف شده (OPV)، IPV بیشتر از OPV برای ایمونیزاسیون خوب روتین نوزادان به کار برده می‌شود. اگرچه پاسخ ایمنی ایجادشده به وسیله IPV می‌تواند از گسترش ویروس به سیستم عصبی مرکزی و عضلات جلوگیری نموده و فرد را از بیماری محافظت کند، اما برخلاف OPV نمی‌تواند از تولید ویروس در مجرای معدی - روده‌ای و انتقال آن به سایر افراد از طریق مدفوع جلوگیری کند.

واکسن‌های HBV و HPV به صورت ژنتیکی مهندسی شده و در سلول‌های مخمر تکثیر داده شده‌اند. پروتئین‌های اتصالی ویروسی از HBV (آنتی‌ژنی سطحی HBV) ویروس HPV پروتئین L که تشکیل‌دهنده ذرات شبه ویروسی می‌باشند، در مقایسه با هر یک از پروتئین‌ها به تنهایی ایمونوژن‌های بهتری هستند. از طریق محدود نمودن گسترش این ویروس‌ها، این واکسن‌ها از سرطان‌های مرتبط با آنها نیز جلوگیری می‌نمایند (کارسینومای گردن رحم): HPV؛ کارسینومای هپاتوسلولار اولیه: HBV).

واکسن‌های زنده علیه سرخک، اوریون، سرخجه (که با هم تحت عنوان واکسن MMR تجویز می‌شود)، **واریسلا زوستر** و امروزه **آنفولاآنزا** پاسخ‌های قوی ایمنی سلولی و ایمنی خاطره‌ای موردنیاز برای محافظت از این ویروس‌ها را سبب می‌شوند. برای ایجاد پاسخ سلولیT بالغ، واکسن باید بعد از یک سالگی، زمانی که هیچ گونه تداخلی به وسیله آنتی‌بادی‌های مادری وجود ندارد و ایمنی وابسته به سلول به اندازه کافی بالغ شده، تجویز شود. ثابت شده که واکسن کشته شده سرخک به دلیل ایجاد ایمنی ناقص مؤثر نیست زیرا موجب بروز علایم شدید (سرخک آتیپیکال) در هنگام مواجه با ویروس سرخک تیپ وحشی می‌شود که این علایم مرتبط با عفونت طبیعی هستند.

واکسن سرخک زنده اولیه از سویه B ادمونستون (Edmonston B Strain) تهیه می‌گردد که اولین بار توسط اندرز (Enders) و همکارانش ساخته شد. این ویروس در سلول‌های اولیه کلیه انسان، سلول‌های آمنیون انسانی و سلول‌های جنینی جوجه در ۳۵ درجه سانتی‌گراد تحت پاساژ وسیع قرار گرفت. در حال حاضر سویه‌های واکسن موراتن (ایالات متحده) و شوآرتز (دیگر کشورها) سرخک با چهار پاساژ از سوش B ادمونستون در جنین جوجه در ۳۲ درجه سانتی‌گراد تهیه می‌شوند.

ویروس‌های واکسن اوریون (سویه جریل لین JeryL) (Lynn Strain) و واکسن سرخجه (ویستار RA 27/3) به وسیله پاساژهای وسیع ویروس در کشت سلولی، ضعیف شده‌اند. در واکسن واریسلا زوستر از سویه اوکا (Oka Strain) که در واقع سویه ضعیف شده‌ای است استفاده می‌شود. واکسن واریسلا زوستر با واکسن MMR تجویز می‌گردد و یا یک نسخه قویتر آن به بالغین برای جلوگیری از بیماری زوستر (Shingles) تجویز می‌شود.

واکسن‌های سه ظرفیتی و چهار ظرفیتی آنفولاآنزا زنده از طریق بینی به شکل ذرات بخار تجویز می‌شود و تا سرمای ۲۵ درجه سانتیگراد نیز تطابق یافته است. بر

خلاف واکسن غیر فعال شده پیشین پاسخ‌های سلول B و T و ایمنی مخاطی توسط این واکسن به وجود می‌آیند. این واکسن را تنها می‌توان برای افراد ۲ تا ۴۹ سال تجویز کرد.

راهکارهای آینده برای واکسیناسیون

تکنیک‌های بیولوژی مولکولی برای توسعه واکسن‌های جدید به کار برده می‌شوند. واکسن‌های زنده جدید بجای اینکه از طریق تضعیف رندوم ویروس به وسیله پاساژ کشت بافت تهیه شوند می‌توانند از طریق جهش توسط مهندسی ژنتیک به منظور غیر فعال کردن یا حذف کردن یک ژن بیماریزا به وجود آیند. ژن‌هایی از عوامل عفونی که نمی‌توانند به شکل مناسبی ضعیف شوند می‌توانند وارد ویروس‌های بی‌خطر (مثلاً واکسینا، آبله قناری، آدنوویروس ضعیف‌شده) به منظور ایجاد **واکسن‌های ویروسی هیبرید (Hybrid Virus Vaccines)**، شوند. این دستاورد، نوید تولید واکسن پلی والان علیه بسیاری از عوامل در یک ناقل (Vector) منفرد، بی خطر، ارزان و نسبتاً پایدار را می‌دهد. در عفونت، واکسن ویروسی هیبرید نیاز به سیکل کامل همانندسازی ندارد، اما به سادگی بیان ژن وارد شده را برای شروع پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌ها القاء می‌کند. سیستم‌های وکتور ویروس واکسینیا، آبله قناری (Canarypox) و آدنوویروس در چندین واکسن هیبریدی آزمایشی استفاده می‌شوند یک واکسن آبله قناری ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) که توسط دو بوستر ایمونیزاسیون توسط گلیکوپروتئین ۱۲۰ نوترکیب دنبال می‌شود یک ایمنی متوسط و قابل انتظار را نشان می‌دهد. واکسن بر پایه واکسینا برای ایمنی حیوانات جنگلی علیه هاری به کار برده می‌شود. ویروس‌های دیگری نیز به عنوان وکتور در نظر گرفته شده‌اند.

واکسن‌های زیر واحدی (Subunit Vaccines) مهندسی شده به طریق ژنتیکی با استفاده از کلون کردن ژن‌های کد کننده پروتئین‌هایی ایمونوژن به درون ناقلین یوکاریوتی یا باکتریایی تولید می‌شوند. بزرگترین مشکلات در توسعه چنین واکسن‌هایی (۱) تشخیص زیر واحد مناسب یا پپتید ایمونوژن که بتواند آنتی‌بادی محافظتی و به طور ایده آل پاسخ‌های سلولی وابسته به T ایجاد کند و (۲) آنتی‌ژن را در ترکیب مناسب ارائه نماید. وقتی عامل ایمونوژن شناسایی گشت، ژن جدا شده و در سلول‌های باکتری یا مخمر کلون شده و بیان می‌گردد و سپس به میزان زیادی از این پروتئین‌ها می‌توانند تولید گردند. پروتئین انولوپی gp120 از ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، هماگلوتینین و نورآمینیداز آنفولاآنزا، پروتئین G هاری و گلیکوپروتئین D از هرپس سیمپلکس ویروس کلون شده‌اند و پروتئین‌های آن‌ها در سلول‌های باکتریایی و یا یوکاریوتی برای استفاده (یا استفاده بالقوه) در واکسن‌های ساب یونیت، تولید می‌شوند.

واکسن‌های زیر واحدی پپتیدی (Peptide Subunit Vaccines) از *اپی‌توپ‌های اختصاصی* پروتئین‌های میکروبی که آنتی‌بادی خنثی کننده یا پاسخ‌های سلولی T را برمی‌انگیزند، تشکیل شده‌اند. برای تولید چنین پاسخی، پپتید باید حاوی توالی‌هایی باشد که روی دندریتیک سل‌ها به پروتئین‌های MHC کلاس I یا کلاس II (کمپلکس بزرگ سازگار نسجی کلاس I یا کلاس II) بچسبند و به سلول‌های T برای سازمان‌دهی دوباره و ایجاد پاسخ ایمنی عرضه شود. قدرت ایمنی‌زایی پپتید را می‌توان با اتصال کووالانی آن به یک پروتئین ناقل (مانند توکسوئید کزاز یا [Keyhole Limpet hemocyanin KLH]، یک لیگاند برای رسپتور شبه Toll (مانند فلاژین) یا یک پپتید ایمونولوژیک که به طور اختصاصی می‌تواند اپی‌توپ را برای ایجاد پاسخ ایمنی مناسب عرضه نماید، افزایش داد. با درک بهتر مکانیسم‌های عرضه آنتی‌ژن و آنتی‌ژن‌های اختصاصی گیرنده سلول T، واکسن‌های بهتری تولید می‌شوند.

ادجوانت‌ها (Adjuvants) علاوه بر آلوم (Alum) برای افزایش ایمنی‌زایی و جهت دادن پاسخ به واکسن‌ها به سمت پاسخ‌هایی از نوع TH1 و TH2 به واکسن اضافه می‌شوند. این‌ها شامل فعال کننده‌های رسپتورهای شبه Toll (Toll-like Receptors) از قبیل اولیگونوکلئوتید CpG، مشتقات لیپید A از لیپوپلی‌ساکارید، سایتوکین‌ها، لیپوزوم‌ها، نانوذرات و غیره می‌باشند.

واکسن‌های DNA و RNA برای ایمونیزاسیون بالقوه عظیم علیه عوامل عفونی و برای ایمونوتراپی تومور که نیاز به پاسخ‌های سلول T دارند پیشنهاد می‌شوند، برای این واکسن‌ها ژن مولد یک پروتئین که پاسخ‌های حفاظتی را تحریک می‌کنند در درون یک پلاسمید **(Plasmid)** کلون می‌شود که اجازه می‌دهد پروتئین در سلول‌های یوکاریوتی

بیان شود. DNA برهنه را داخل عضله یا پوست فرد گیرنده واکسن تزریق می‌کنند تا بدین وسیله توسط سلول‌ها برداشت شود و ژن بیان گشته و پروتئین تولید شده، عرضه گردد و پاسخ‌های سلول T را فعال کند. واکسن‌های DNA برای تولید آنتی‌بادی به تقویت‌کننده‌هایی از جنس پروتئین آنتی‌ژنیک نیاز دارند. واکسن‌های RNA همانند نانوذرات عفونی ویروس‌های RNAدار، در آنها ژن مربوط به ایمونوژن با توالی‌هایی که بیان یا تکثیر آنرا در سلول تحریک می‌کنند متصل هستند و سپس RNA بیان و خالص شده و ممکن است در قالب یک لیپوزوم شبیه انولوپ ویروسی تجویز شوند. قدرت این واکسن‌ها را می‌توان با وارد نمودن ژن‌های مسئول سایتوکاین‌های تحریک کننده سیستم ایمنی افزایش داد.

سلول‌های دندرتیک (DCs) فعال شده اتولوگ که با آنتی‌ژن‌های توموری و سلول‌های T ضدتوموری فعال شده پوشیده شده‌اند را می‌توان در آزمایشگاه از سلول‌های خود بیمار تهیه نمود و مجدداً به عنوان ایمونوتراپی به داخل سرطان بیمار تزریق نمود. این دستاوردها همچنین بالقوه برای عفونت‌های ضد ویروسی یا سایر عفونت‌های ضدمیکروبی که به کنترل ایمنی وابسته به سلول نیاز دارند کاربرد دارند.

یک دستاورد جدید تحت عنوان واکسن‌شناسی معکوس (Reverse Vaccinology) برای تولید واکسن علیه نایسریا مننژیتیدیس تیپ B (*N. meningitidis B*) به کار برده شده است. بر اساس خصوصیات پروتئینی که از توالی ژن قابل پیش‌بینی است هزاران پروتئین از نظر توانایی آنها در ایجاد محافظت علیه عفونت با هدف شناسایی کاندیداهای پروتئینی تست شده‌اند. همینطور آنتی‌بادی بدست آمده از افرادی که دربرابر عفونت ناشی از پاتوژن‌های مهم زنده مانده‌اند را می‌توان برای شناسایی ایمونوژن‌های مناسب استفاده نمود. با ظهور این تکنولوژی و دیگر تکنولوژی‌های جدید، ساخت واکسن علیه بسیاری از عوامل عفونی از قبیل استرپتوکوکوس موتانس (جهت جلوگیری از پوسیدگی دندان)، هرپس ویروس‌ها، HIV و انگل‌هایی از قبیل پلاسمودیوم فالسیپاروم (مالاریا) و لیشمانیا امکان پذیر شده است. در حقیقت تولید واکسن برای هر عامل عفونی زمانی که ایمونوژن محافظتی مناسبی شناسایی شود و ژن آن جدا گردد بایستی ممکن باشد.

برنامه‌های ایمن سازی

برنامه واکسیناسیون مؤثر موجب میلیون‌ها دلار صرفه‌جویی در هزینه‌های مراقبت بهداشتی می‌گردد. چنین برنامه‌ای نه تنها هر شخص واکسینه شده را در برابر عوامل عفونی محافظت می‌کند بلکه تعداد افراد حساس در جامعه را کاهش می‌دهد در نتیجه از پخش عوامل عفونی در میان جمعیت جلوگیری می‌شود. گرچه ایمن سازی ممکن است بهترین روش برای محافظت مردم علیه عفونت باشد ولی واکسن‌ها نمی‌توانند برای تمام عوامل عفونی ساخته شوند. یک دلیل آن این است که ساخت چنین واکسن‌هایی هم وقت گیر و هم هزینه بردار می‌باشد. توصیه‌هایی برای انجام برنامه واکسیناسیون در کادر ۱-۸ آورده شده است.

آبله طبیعی به وسیله برنامه‌های مؤثر واکسیناسیون از بین برده شد زیرا کاندیدای خوبی برای چنین برنامه‌هایی بود، این ویروس تنها یک سروتیپ دارد، علایم بیماری همیشه به طور واضح در افراد آلوده ظاهر می‌شود و واکسن آن نسبتاً پایدار و بی‌خطر است. به هر حال، ریشه کنی و حذف آن فقط در نتیجه کمک‌ها و تلاش‌های متمرکز WHO و آژانس‌های بهداشتی محلی در سرتاسر جهان صورت پذیرفته است. رینوویروس مثالی برای یک کاندیدای ضعیف برای تولید واکسن می‌باشد زیرا بیماری ویروسی حاصل از آن‌ها جدی نیست و از طرفی تعداد زیادی سروتیپ برای اینکه واکسیناسیون موفق باشد، وجود دارد. جنبه‌های عملکردی و مشکلات تولید واکسن در کادر ۲-۸ آورده شده است.

کادر ۱-۸. ویژگی‌های یک کاندیدای خوب برای تولید واکسن

ارگانیسم سبب بیماری مشخصی شود.
ارگانیسم تنها یک سروتایپ داشته باشد.
میکروب فقط انسان را عفونی کند.
آنتی‌بادی موجب مهار عفونت یا انتشار سیستمیک آن شود.
واکسن در برابر حرارت مقاوم باشد به طوری که بتوان آن را به مناطق اندمیک منتقل ساخت.
ایمونیزاسیون فرد دریافت‌کننده و جمعیت را محافظت کند.

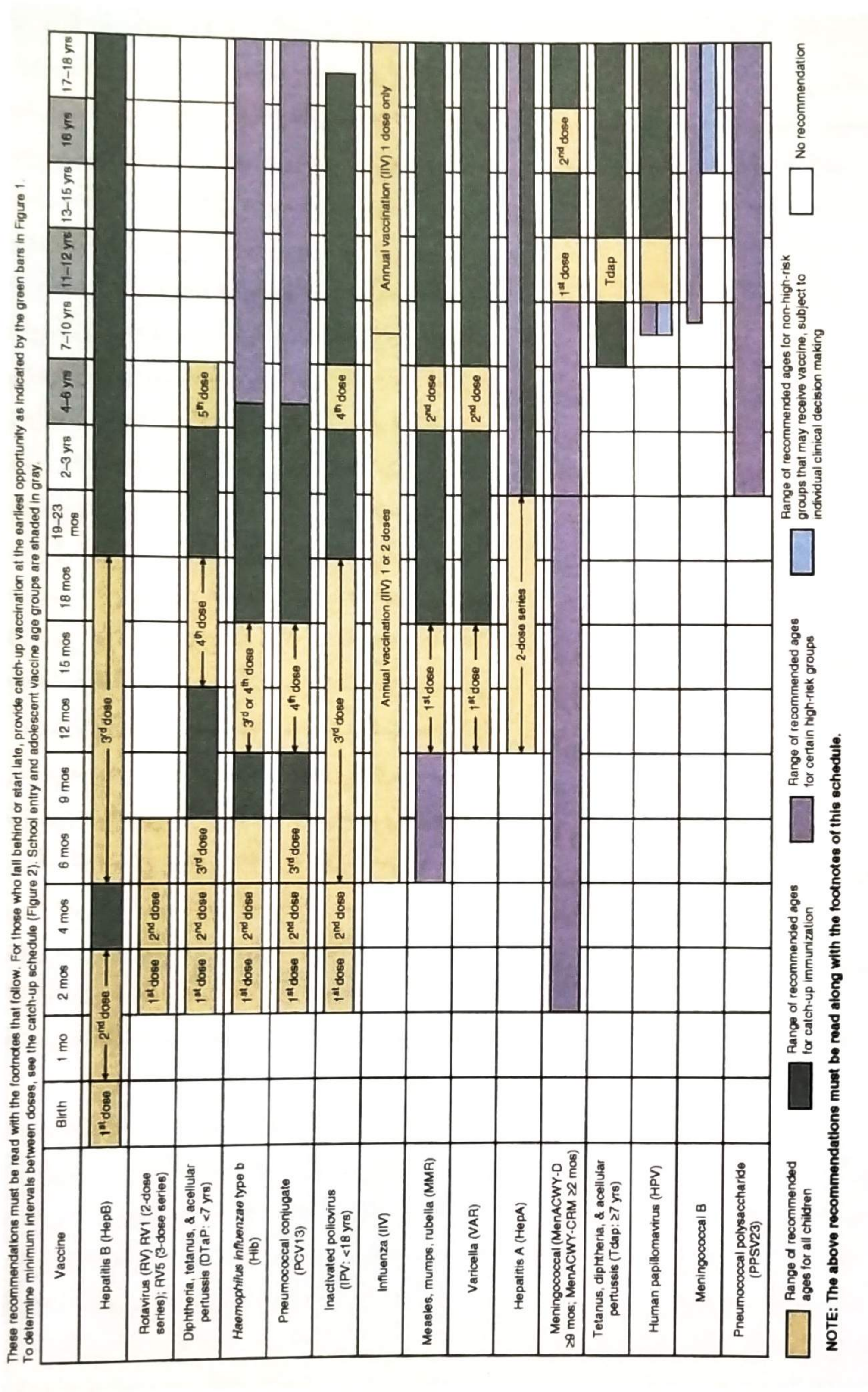


Fig. 11.3 Recommended childhood immunization schedule from the Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines are listed at the ages routinely recommended for their administration. Bars indicate the range of acceptable ages for vaccination. References to footnotes refers to the website indicated below. *DTaP*, Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis; *HepA*, hepatitis A; *HepB*, hepatitis B; *Hib, Haemophilus influenzae* type B; *IPV*, inactivated poliovirus; *MCV4*, quadrivalent conjugated meningococcal; *MMR*, measles, mumps, rubella; *PCV*, pneumococcal conjugate; *PPV*, pneumococcal polysaccharide; *Rota*, rotavirus. (From the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices, 2018. Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 6 years—United States, 2019 [PDF]. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html#birth-15. Accessed September 18, 2019.

شکل ۳-۸. جدول زمان‌بندی ایمونیزاسیون که توسط مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها برای دوران کودکی توصیه شده است. واکسن‌ها برحسب سنینی که به معمول برای تجویزشان پیشنهاد می‌شوند لیست شده‌اند. مربع‌های طیف سنین مورد قبول برای واکسیناسیون را نشان می‌دهد. DTaP: دیفتری، تتانی و پرتوزیس فاقد سلول، HepA: هپاتیت A، Hep B: هپاتیت B، Hib: هموفیلوس آنفولانزا نوع B، IPV: پولیو ویروس غیر فعال شده، MCV4: واکسن چهارظرفیتی کونژوگه مننگوکوکی، MMR: سرخک، اوریون و سرخجه؛ PCV: کونژگه پنوموکوک، PPV: پلی ساکارید پنوموکوک، Rota: روتاویروس.

از دیدگاه شخصی، واکسن ایده آل واکسنی است که دوره ایمنی‌زایی آن در برابر عفونت طولانی و اثرات جانبی شدید آن بسیار ناچیز باشد. فاکتورهایی که موفقیت برنامه ایمن سازی را تحت تأثیر قرار می‌دهند نه تنها به ترکیب واکسن بلکه به زمان، محل و شرایط تجویز آن و سن و جنس دریافت کنندگان نیز بستگی دارد.

در شکل ۳-۸ برنامه‌های پیشنهاد شده واکسیناسیون‌ها برای کودکان آورده شده است. جداولی از برنامه‌های پیشنهادی برای واکسیناسیون کودکان، نوجوانان، بالغین و برای موارد خاص سالانه توسط کمیته نظارت بر عملکردهای ایمن‌سازی (ACIP) مراکز کنترل بیماری‌ها تهیه می‌شود. ایمنی یادآور (Booster Immunization) واکسن‌های غیر فعال و واکسن زنده سرخک در مراحل بعدی زندگی مورد نیاز است. زنان زیر سن ۲۶ سالگی باید واکسن پاپیلوما و دانشجویان باید واکسن مننگوکوک (Meningococcal Vaccine) یا یادآور را دریافت کنند. بزرگسالان بایستی علیه استرپتوکوکوس پنومونیه (پنوموکوک)، آنفولاآنزا، هاری، ویروس هپاتیت B و سایر بیماری‌های، بسته به شغل، نوع مسافرتی که آن‌ها انجام می‌دهند و فاکتورهای خطر دیگر که ممکن است آن‌ها را به طور خاصی به عوامل عفونی خاصی حساس کند، واکسینه شوند.

علی‌رغم پیشرفت قابل‌توجهی در محافظت از جمعیت در برابر بیماری شدید با استفاده از واکسن‌ها صورت گرفته، نارضایتی و اطلاعات نادرستی که در خصوص ایمنی واکسن‌ها منتشر می‌شود سبب خودداری برخی از افراد و کودکانشان از انجام واکسیناسیون شده است. این موضوع افراد را در خطر بیماری قرار داده و می‌تواند تثبیت ایمنی گروهی گردد که نتیجه آن طغیان‌ها و قرار گرفتن نوزادان در خطر بیشتر ابتلا به این بیماری‌ها می‌باشد. برای مثال با وجودی که ۹۵ درصد جامعه علیه بیماری سرخک ایمن شده‌اند اما طغیان این بیماری اتفاق خواهد افتاد. در سال ۲۰۱۸ طغیان سرخک به مراحل طغیان در اروپا رسید به طوری که بیش از ۶۰۰۰۰ مورد بیماری و بیش از ۵۰ مرگ توسط واکسن ضعیف رخ داد.

کادر ۲-۸. مشکلات همراه با استفاده از واکسن

واکسن زنده گاهی به اشکال ویرولانس خود تبدیل می‌شود.
واکسیناسیون فرد دارای ضعف سیستم ایمنی با واکسن زنده می‌تواند زندگی فرد را تهدید کند.
اثرات جانبی در اثر واکسیناسیون می‌تواند رخ دهد، این موارد شامل ازدیاد حساسیت و واکنش‌های آلرژی در برابر آنتی‌ژن، مواد غیرمیکروبی موجود در واکسن و آلودگی‌ها (مانند تخم مرغ‌ها).
تولید واکسن همراه با خطر بالا بوده و سود محدودی دارد.
اطلاعات نادرست درباره ایمنی واکسن‌ها سبب می‌شود که واکسن‌های مهم کمتر مورد استفاده قرار گیرند.
کنترل میکروب‌های دارای چندین سروتایپ با واکسیناسیون مشکل می‌باشد.

سؤال‌ها

۱. چرا استفاده از واکسن غیر فعال شده نسبت به واکسن زنده در مورد بیماری‌های زیر ارجحیت دارد: هاری، آنفولانزا، کزاز، هپاتیت B، هموفیلوس آنفولاآنزا B، دیفتری، پولیو و سیاه سرفه؟

۲. بیماری کزاز با ایمن سازی غیر فعال درمان می‌شود و با ایمن سازی فعال پیشگیری می‌شود. هر کدام از این درمان‌ها را هم از نظر عملکرد و هم از نظر ماهیت مقایسه کنید.

۳. واکسن پولیو غیر فعال شده به شکل داخل عضلانی در حالیکه واکسن پولیو زنده بصورت خوراکی تجویز می‌گردد. کدام پاسخ ایمنی و ایمونوگلوبولین نسبت به این واکسن‌ها تولید می‌شود؟ چه مرحله‌ای از عفونت پولیو ویروس در یک شخص واکسینه توسط هر کدام از واکسن‌ها مهار می‌گردد؟

۴. چرا برنامه‌های واکسیناسیون در مقیاس بزرگ برای راینوویروس، ویروس هرپس سیمپلکس و ویروس سنسیشیال تنفسی توسعه نیافته است؟

۵. شرح دهید توسعه برنامه واکسیناسیون علیه سرخک، اوریون، سرخجه، پولیو، آبله، کزاز و سیاه سرفه چه سودی برای بهداشت و سلامت فردی و اجتماعی دارد؟

۶. ایمونیزاسیون با واکسن‌های پلی‌ساکارید کپسولی و واکسن‌های پلی‌ساکاریدی کونژوگه برای استرپتوکوکوس پنومونیه سبب تحریک انواع مختلفی از ایمنی شده و برای افراد مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. دریافت‌کنندگان این واکسن‌ها چه کسانی هستند؟ مزایا و معایب هر یک کدامند؟

پاسخ‌ها

۱. واکسن غیرفعال زمانی استفاده می‌شود که واکسن زنده تخفیف حدت یافته را نمی‌توان به صورت ایمن تولید کرد یا زمانی که پاسخ آنتی‌بادی برای ایجاد محافظت کفایت می‌کند. اگرچه برای آنفلوآنزا اغلب از واکسن غیرفعال استفاده می‌شود ولی در حال حاضر یک واکسن زنده مجوز استفاده گرفته است اما فقط بین سنین ۲ تا ۴۹ سال استفاده می‌شود.

۲. درمان توسط ایمنی غیرفعال با آنتی‌بادی، شبیه استفاده از دارویی است که فعالیت توکسین تتانوس را مهار می‌کند. هرچند این نوع درمان سریع است ولی تا زمانی دوام می‌آورد که آنتی‌بادی از بدن پاکسازی شود. یعنی تقریباً ۲ ماه پاسخ ایمنی فعال باعث ایجاد سلول‌هایی می‌شود که پاسخ ایمنی را به راه می‌اندازد که نسبت به ایمنی غیرفعال قوی‌تر و بادوام‌تر است ولی زمان‌بر است.

۳. واکسن غیرفعال پولیو به طور غالب پاسخ ایمنی از نوع آنتی‌بادی IgG (TH2) را افزایش می‌دهد. این آنتی‌بادی از ایجاد عفونت جلوگیری نمی‌کند ولی برای مهار گسترش ویروس پولیو در جریان خون از بافت هدف خود که بدان دسترسی پیدا کرده، کافی است و از اینرو از بیماری جلوگیری می‌کنند. واکسن خوراکی فرد را با موتانت‌هایی از سه تیپ پولیوویروس آلوده می‌کند تا پاسخ طبیعی یعنی پاسخ IgA ترشحی علیه هر ویروس آغاز شود. IgA هر ویروس تولیدشده در مجرای معدی - روده‌ای را خنثی می‌کند و مانع آن می‌شود که آن سایر سلول‌ها یا افراد دیگر را عفونی کند.

پاسخ‌ها

گسترش سلول‌های خاطره‌ای قوی‌تر و پایدارتر است.

۴. واکسن برای این میکروب‌ها به دلایل زیر تاکنون توصیه نشده است:

رینو ویروس: تعداد زیادی سروتیپ دارد. سایر ویروس‌ها باعث ایجاد عفونت مشابه عفونت رینو ویروس می‌شوند. بیماری ایجادشده تهدیدکننده حیات نیست.

ویروس هرپس سیمپلکس: ویروس در مقابل ایمنی سلولی و هومورال محافظت می‌شود اما گسترش ویروس از مکان اولیه به نورون‌ها باید مهار شود و ممکن است ویروس در این زمان توسط آنتی‌بادی مخفی شده باشد (سایر واکسن‌ها تنها از گسترش ویرمی جلوگیری می‌کنند). ویروس‌های ضعیف‌شده که به طور قابل قبولی ایمن هستند هنوز توسعه پیدا نکرده‌اند.

ویروس سندرم تنفسی: پاسخ ایمنی وابسته به سلول و وابسته به آنتی‌بادی باید افزایش یابد. ویروس می‌تواند گسترش سلول به سلول انجام دهد و بدین صورت از کنترل توسط آنتی‌بادی فرار کند. هرچند تعداد محدودی سویه دارد ولی ویروس‌های متفاوت می‌توانند بیماری مشابه آن ایجاد کنند.

۵. این عوامل باعث مرگ و میر چشم‌گیری در افراد دچار عفونت می‌شوند: برای این عوامل، سروتیپ‌های محدودی وجود دارد و واکسن ارزان، ایمن و بادوام می‌تواند برای آن تولید شود.

سرخک و آبله کشنده‌تر هستند و تنها یک سروتیپ دارند به علاوه آبله همیشه بیماری همراه با علایم ایجاد می‌کند که این مسئله امکان گارانتی بودن موفقیت استفاده از واکسیناسیون را می‌دهد.

اوریون یک مشکل محسوب می‌شود ولی معمولاً تهدیدکننده نیست و تنها یک سروتیپ دارد. یک واکسن زنده مؤثر علیه آن تولید شده که می‌تواند آن را همراه با واکسن سرخک و سرخجه تزریق کرد.

واکسن سرخجه به منظور کاهش ایجاد بیماری‌های مادرزادی ایجاد شده است. این ویروس تنها یک سروتیپ دارد.

واکسن کزاز از جنس توکسوئید است که باعث تحریک تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شود که از فعالیت توکسین جلوگیری می‌کنند. ایمن‌سازی‌های یادآور لازم هستند. کزاز یک بیماری شایع تهدیدکننده حیات است.

واکسن فاقد سلول سیاه سرفه از سرفه‌های Whooping جلوگیری می‌کند. سیاه سرفه یک عفونت کشنده در بچه‌های جوان است. افزایش عفونت این بیماری در جوانان و بالغین، استفاده از تزریق یادآور را تقویت کرده است.

۶. ایمن‌سازی با پلی‌ساکارید کپسولی برای استرپتوکوکوس پنومونیه پاسخ‌های وابسته به سلول T یعنی IgM و نه آنتی‌بادی IgG را تحریک می‌کند و پاسخ‌های خاطره‌ای محدود یا هیچ نوع پاسخی ایجاد نمی‌کند. IgM محدود به گردش خون است. IgM سبب تسهیل پاکسازی باکتری‌ها از خون می‌شود تا از بیماری جلوگیری کند. ریه فرد محافظت‌شده نیست و عفونت و گسترش باکتری‌ها به آن می‌تواند رخ دهد. از اینرو تیپ‌های بیشتری از استرپتوکوکوس پنومونیه در واکسن وجود دارند تا محافظت‌های وسیع‌تری را برای کسانی که در خطر هستند (افراد مسن و فاقد طحال) ایجاد نماید. ایمن‌سازی با واکسن پلی‌ساکاریدی کونژوگه برای استرپتوکوکوس پنومونیه پاسخ‌های وابسته به سلول T را که شامل IgG، IgM (اما نه IgA ترشحی) و سلول‌های خاطره‌ای می‌شود را تحریک می‌کند. IgG می‌تواند به درون ریه راه پیدا کرده یا انتقال یابد تا عفونت را محدود و همینطور از گسترش باکتری‌ها جلوگیری کند. ایمنی برای مدت خیلی بیشتری باقی مانده و نیاز به ایمن‌سازی‌ها با یادآور فراوان ندارد.

بخش ٤

باکتری‌شناسی

فصل

۹

رده‌بندی، ساختار و تکثیر باکتری‌ها

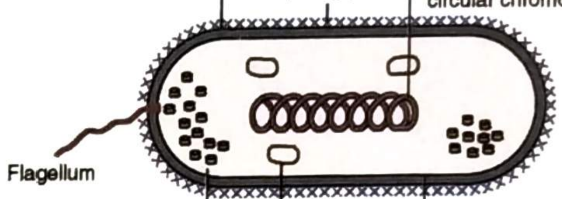
تفاوت‌های ساختاری بین باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها آغازگر حفاظت‌های میزبان در انسان‌ها بوده و پایه ای برای بسیاری از درمان‌های ضدمیکروبی را فراهم می‌سازد. دسته‌بندی باکتری‌ها بعنوان گرم مثبت، گرم منفی یا اسیدفاست نشان دهنده اساس تفاوت‌ها در روش‌های انتقال، بروز بیماری و حساسیت‌های آنتی‌بیوتیکی است. ساختارهای خارجی باکتری‌ها عملکردهای ساختار و انتقال، روش‌هایی برای تعامل با سلول‌های باکتریایی دیگر و میزبان در قالب فاکتورهای بیماریزایی و پوشش الگوهای ملکولی وابسته به پاتوژن (PAMP) که تحریک کننده پاسخ‌های ذاتی و ایمنی هستند را فراهم می‌سازند.

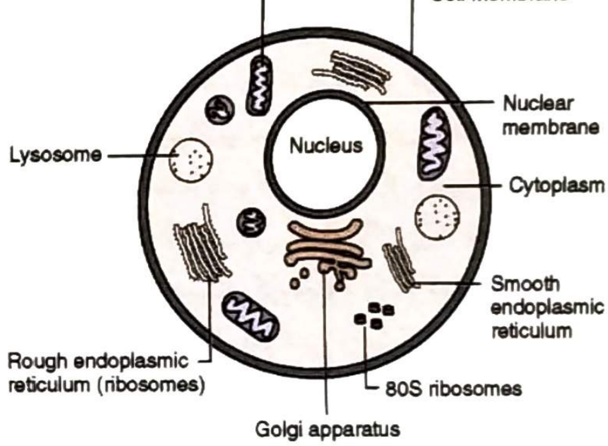
کوچکترین باکتری‌ها (کلامیدیا (Chlamydia) و ریکتزیا (Rickettsia)) فقط ۰/۱ تا ۰/۲ میکرون قطر دارند در حالیکه بزرگترین باکتری‌ها ممکن است چندین میکرون طول داشته باشند. یک گونه اخیراً کشف شده که صدها برابر بزرگتر از میانگین اندازه سلول باکتریایی است و با چشم غیر مسلح هم قابل دیدن است. با این وجود، بیشتر گونه‌ها تقریبا یک میکرومتر قطر دارند بنابراین توسط میکروسکوپ نوری که قدرت تفکیک آن ۰/۲ میکرومتر است قابل مشاهده هستند. در عوض، سلول‌های گیاهی و حیوانی خیلی بزرگ‌تر هستند و حدود اندازه آن‌ها بین ۷ میکرومتر (قطر سلول‌های قرمز خونی) تا چندین فوت (طول بعضی از سلول‌های عصبی) می‌باشند.

تفاوت‌های بین یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها

سلول‌های حیوانی، گیاهی و قارچی جزء یوکاریوت‌ها (Eukaryotes) هستند (در زبان یونانی به معنای هسته واقعی). در حالی که باکتری‌ها، آرکئه‌آ (Archae) و جلبک‌های سبز - آبی (Blue-green Algae) جزء پروکاریوت‌ها (Prokaryotes) هستند (در زبان یونانی به معنای هسته اولیه). آرکئه‌آ (آرکئاباکتری‌ها) شباهت‌های زیادی به باکتری‌ها دارند ولی در دومین (Domain) جداگانه‌ای از یوکاریوت‌ها و باکتری‌ها قرار می‌گیرند.

پروکاریوت‌ها با یوکاریوت‌ها از چندین جهت تفاوت دارند (جدول ۱-۹، شکل ۱-۹). باکتری‌ها فاقد هسته و سایر ارگانل‌ها هستند. کروموزوم یک باکتری تیپیک مانند اشرشیاکلی یک ملکول دئوکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) منفرد دو رشته ای (Double-stranded) و حلقوی (Circular) است که تقریبا محتوی ۵ میلیون جفت باز (یا ۵۰۰۰ کیلو جفت باز (Kb)) است و حدود اندازه این کروموزوم ۱/۳ میلی متر است (یعنی تقریباً ۱۰۰۰ برابر قطر سلول است). کوچکترین کروموزوم‌های باکتریایی (مایکوپلاسماها) تقریباً یک چهارم این اندازه است. در مقابل، انسان دو کپی از ۲۳ عدد کروموزوم دارد که دارای $۲/۹×۱۰^۹$ جفت کیلو باز است و ۹۹۰ میلی‌متر طول دارد. باکتری‌ها از یک ریبوزوم کوچکتر یعنی ریبوزوم 70S استفاده می‌کنند. در اغلب باکتری‌ها دیواره سلولی پپتیدوگلیکانی مشبک مانند غشاء سلولی را احاطه می‌کند و کار حفاظت از آنها در برابر شرایط محیطی را بر عهده دارد. باکتری می‌تواند در شرایط محیطی نامناسب که فشار اسمزی خارج سلول بسیار پایین است طوری که اغلب سلول‌های یوکاریوت لیز می‌شوند، در گستره دمایی زیاد (هم دمای خیلی کم و هم دمای خیلی زیاد)، در خشکی و محلول‌های خیلی رقیق و متفاوت از نظر منابع انرژی زنده مانده و در برخی موارد رشد کنند. باکتری‌ها می‌توانند از نظر ساختارها و عملکردهای خود با این شرایط تطبیق پیدا کنند. این موارد و سایر خصوصیات متمایز باکتری در شکل ۱-۹ و جدول ۱-۹ نمایش داده شده است. بسیاری از این تفاوت‌ها فراهم‌کننده اساس فعالیت مواد ضد میکروبی است.





شکل ۱-۹. خصوصیات اصلی یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها.

رده‌بندی باکتری‌ها

باکتری را می‌توان به کمک خصوصیات میکروسکوپی و ماکروسکوپی، خصوصیات رشد و ویژگی‌های متابولیک، آنتی ژنیسیته آنها و در نهایت توسط ژنوتیپ آنها طبقه‌بندی کرد.

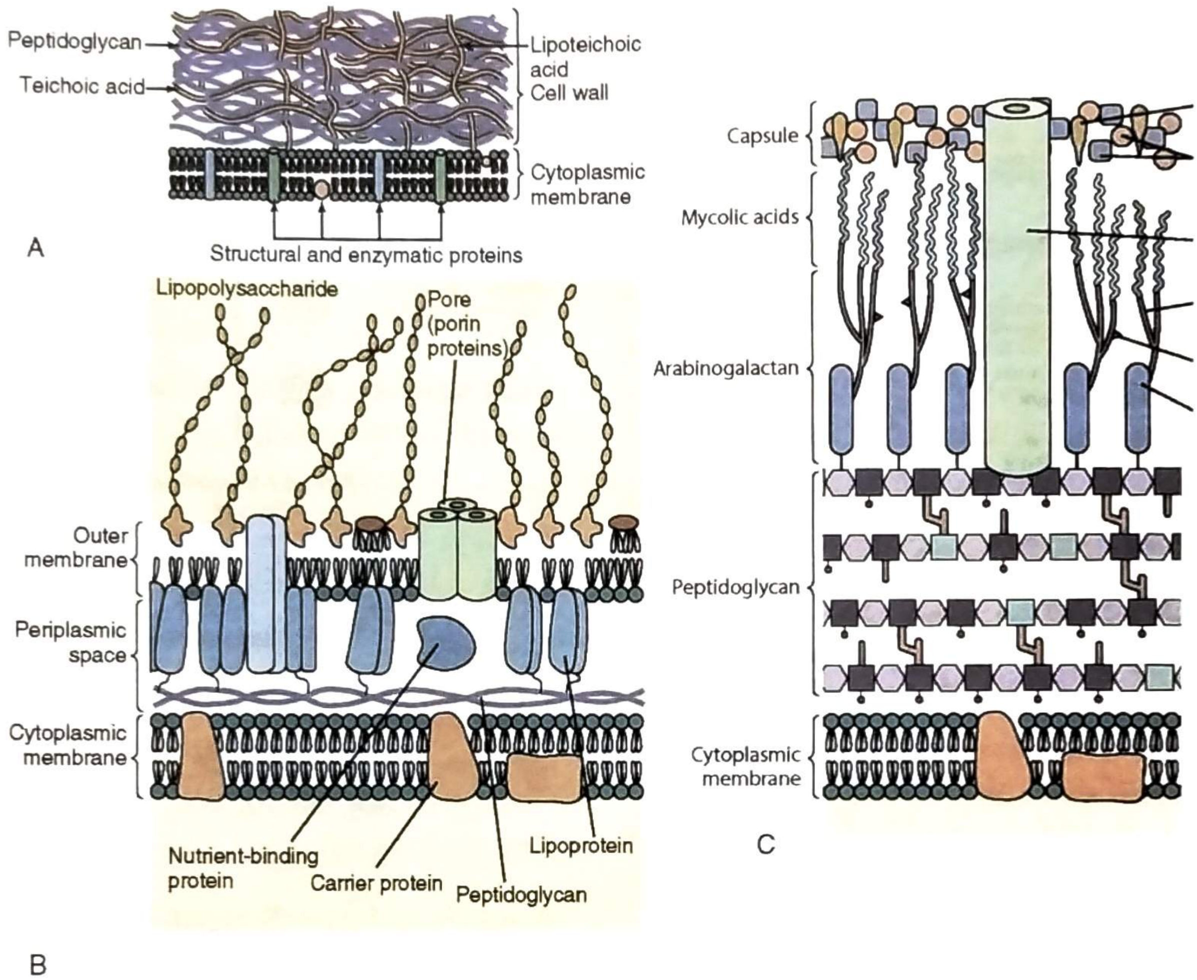
تشخیص ماکروسکوپی و میکروسکوپی

افتراق اولیه بین باکتری‌ها می‌تواند بر اساس خصوصیات رشـد آن‌ها روی محیط‌های مختلف مغذی و انتخابی باشد. باکتری‌ها به صورت کلونی رشد می‌کنند، هر کلونی مانند یک شهر با میلیون‌ها یا بیشتر ارگانیسم است. مجموع خصوصیات آنها سبب ایجاد کلونی‌هایی می‌شوند که از نظر خصوصیاتی نظیر شـکل، اندازه، رنـگ و بو با هـم متفاوت‌اند. توانایی مقاومـت به آنتی بیوتیک‌های مختلف، توانایی تخمیر قندها (مانند لاکتوز جهت افتراق بین اشریشـیاکلی و سالمونلا)، لیز اریترویسـت‌ها (خصوصیت همولیتیکی استرپتوکوکی) یـا هیدرولیز لیپیدها (مانند لیپاز کلسـتریدیومی) را می‌توان همچنین با استفاده از محیط‌های رشد مناسب مشخص کرد.

جدول ۱-۹. خصوصیات اصلی یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها

ویژگی	یوکاریوت	پروکاریوت
گروه‌های اصلی	جلبک، قارچ، پروتوزآها، گیاهان و حیوانات	باکتری‌ها
اندازه (تقریبی)	>5μm	0.5-3μm
ساختارهای هسته ای		
هسته	دارای غشاء کلاسیک	بدون غشاء هسته ای
کروموزوم‌ها	رشته‌هایی از ژنوم DNA دیپلوئید	ژنوم DNAهاپلوئید حلقوی منفرد
ساختارهای سیتوپلاسمی		
میتوکندری	دارد	ندارد
اجسام گلژی	دارد	ندارد
شبکه اندوپلاسمی	دارد	ندارد
ریبوزوم‌ها (ضریب رسوبی)	80S(60S+40S)	70S(50S+30S)
غشاء سیتوپلاسمی	دارای استرول‌ها	فاقد استرول‌ها (به استثناء مایکوپلاسما)
دیواره سلولی	در قارچ وجود دارد، در بقیه وجود ندارد	یک ساختار پیچیده حاوی پروتئین و پپتیدوگلیکان‌ها است، ممکن است حاوی پلی‌ساکاریدها، تیکوئیک اسید و لیپوپلی ساکارید باشد.
تولید مثل	جنسی و غیرجنسی	غیرجنسی (تقسیم دوتایی)
حرکت	با فلاژله پیچیده، در صورت وجود	با فلاژله ساده، در صورت وجود
انتقال الکترونی(تولیدATP)	از طریق میتوکندری	از طریق غشاء سیتوپلاسمی

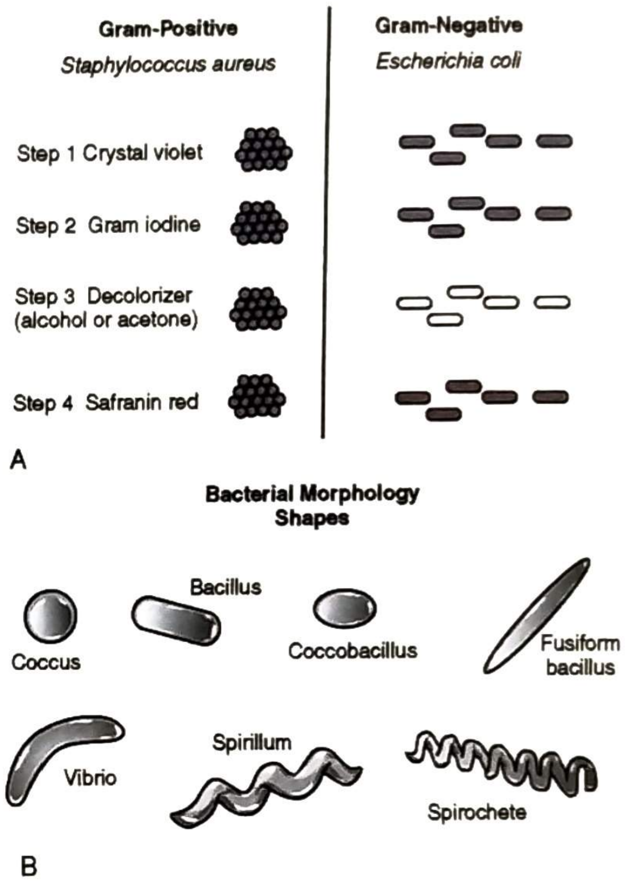
ATP، آدنوزین تری فسفات



شکل ۲-۹. مقایسه دیواره‌های سلولی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی. A، یک باکتری گرم مثبت که دارای لایه ضخیمی از پپتیدوگلیکان است و دارای تایکوئیک اسید و لیپوتایکوئیک اسید است. B، یک باکتری گرم منفی که یک لایه پپتیدوگلیکان نازک و یک غشاء خارجی دارد که حاوی لیپوپلی ساکارید، فسفولیپید و پروتئین‌های انتقالی. تجزیه کننده و سنتز کننده دیواره سلولی است. غشاء خارجی در نقاط چسبندگی به غشاء سیتوپلاسمی متصل می‌شود و از طریق اتصالات لیپوپروتئین به پپتیدوگلیکان متصل می‌شود. C، دیواره‌های سلول مایکوباکتریال رنگ‌آمیزی اسید–فاست را به باکتری‌ها اعطاء می‌نمایند. آنها دارای یک ساختار پیچیده با غشاء خارجی واکسی غنی از لیپید از اسیدهای مایکولیک همراه با پورین‌هایی که در آن لایه نفوذ کرده‌اند، می‌باشند.

ظاهر میکروسکوپی شامل اندازه، شکل و پیکربندی ارگانیسم‌ها (کوکسی، میله‌ای، خمیده یا مارپیچی) و توانایی آنها در نگهداری رنگ گرم (گرم مثبت یا گرم منفی) اهداف اولیه برای شناسایی باکتری‌ها هستند. یک باکتری کروی مانند استافیلوکوکوس یک کوکسی است، یک باکتری میله‌ای شکل مانند اشریشیاکلی یک باسیل است و یک ترپونمای مارپیچی شکل (Snakelike Treponeme) یک اسپیریلوم است به علاوه، گونه‌های نوکاردیا و اکتینومایسس ظاهر رشته‌ای منشعب شبیه قارچ‌ها دارند. بعضی از باکتری توده‌هایی ایجاد می‌کنند از قبیل دسته‌های خوشه انگوری شکل (Grapelike Clusters) *استافیلوکوکوس اورئوس* یا دیپلوکوک‌هایی (دو سلول در کنار هم) که در گونه‌های *استرپتوکوکوس* و *نایسریا* دیده می‌شود.

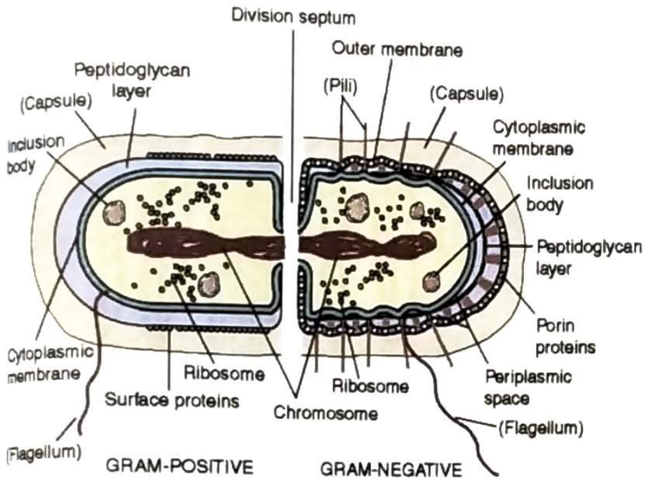
رنگ آمیزی گرم (Gram Stain) یک تست آسان، قوی و سریع است که به پزشکان امکان افتراق بین دو گروه اصلی از باکتری‌ها را می‌دهد که بر پایه آن می‌توان یک تشخیص اولیه کلینیکی داد و بر پایه تفاوت‌های ذاتی موجود بین باکتری‌ها، درمان اولیه را آغاز کرد (شکل ۲-۹). در این تست باکتری‌هایی که توسط گرما تثبیت شده‌اند و یا به صورت دیگری روی اسلاید خشک شده‌اند با کریستال



شکل ۳-۹. مورفولوژی رنگ آمیزی گرم باکتری‌ها. A، کریستال ویوله در رنگ گرم توسط ید رسوب می‌کند و در باکتری‌های گرم مثبت در لایه ضخیم پپتیدوگلیکان به دام می‌افتد. رنگ زدایی موجب از بین رفتن رنگ در غشاء خارجی و شستشوی رنگ کریستال ویوله از لایه نازک پپتیدوگلیکان می‌شود. باکتری‌های گرم منفی با رنگ قرمز متضاد قابل دیدن هستند.B، مورفولوژی‌های باکتریایی.

ویوله (Crystal Violet) رنگ می‌شوند (شکل ۳-۹)، رنگ با اضافه نمودن ید (Iodine) رسوب می‌کند و سپس رنگ متصل نشده، و اضافه توسط شستشو با محلول رنگبر بر پایه استن (Acetone-based Decolorizer) و آب برداشته می‌شود. در پایان رنگ متضادی مانند سافرانین (Safranin) اضافه می‌شود که همه سلول‌های بی رنگ شده را رنگ می‌کند، این رنگ‌آمیزی کمتر از ۱۰ دقیقه زمان می‌برد.

در مورد باکتری‌های گرم مثبت که به رنگ بنفش (Purple) درمی‌آیند رنگ در لایه پپتیدوگلیکان که یک ساختار شبکه مانند (Meshlike Structure) با اتصالات متقاطع (Cross-linked) و ضخیم بوده و اطراف سلول را احاطه کرده است به دام می‌افتد. باکتری‌های گرم



شکل ۴-۹. باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی. A، باکتری گرم مثبت دارای لایه ضخیمی از پپتیدوگلیکان (فضایی که در سمت چپ با رنگ بنفش مشخص شده است). یک باکتری گرم منفی یک لایه نازک از پپتیدوگلیکان (خطوطی که با رنگ سیاه مشخص شده) و غشاء خارجی (در سمت راست)، دارد. ساختارهای موجود در پرانتز در تمام باکتری‌ها وجود ندارند. هنگام تقسیم سلولی غشاء سلولی و پپتیدوگلیکان به طرف هم رشد می‌کنند و یک دیواره تقسیم کننده برای جدا نمودن سلول‌های دختری ایجاد می‌کنند.

منفی لایه نازکی از پپتیدوگلیکان دارند که نمی‌تواند رنگ کریستال ویوله را در خود نگه دارد به همین خاطر سلول‌ها با رنگ متضاد (سافرانین) رنگ می‌شوند و به رنگ قرمز (Red) درمی‌آیند (شکل ۴-۹). یک شیوه حفظ کردن که ممکن است کمک کننده باشد به صورت " **P-PURPLE-POSITIVE** " است.

به علت تجزیه پپتیدوگلیکان، رنگ‌آمیزی گرم برای باکتری‌هایی که از بی‌غذایی مرده‌اند (مانند کشت‌های کهنه یا کشتی که در مرحله فاز ثابت است) یا با آنتی بیوتیک‌ها درمان شده اند، قابل اعتماد نیست. باکتری‌هایی که نمی‌توان آن‌ها را توسط روش رنگ‌آمیزی گرم تقسیم بندی کرد شامل مایکوباکتریوم‌ها که یک پوسته خارجی مومی دارند و با رنگ‌آمیزی اسیدفست (Acid-fast) تشخیص داده می‌شوند و مایکوپلاسماها که فاقد پپتیدوگلیکان هستند، می‌باشند.

تفاوت متابولیکی، آنتی‌ژنیکی و ژنتیکی

سطح بعدی طبقه‌بندی بر پایه نشانه‌های متابولیک باکتری‌ها، شامل نیاز به محیط‌های بی‌هوازی یا هوازی،

نیاز به مواد غذایی خــاص (مانند تخمیر کربوهیدرات‌های خــاص یا اســتفاده از ترکیبــات مختلف به عنــوان منبع کربن برای رشــد) و تولید محصولات متابولیکی مشخص (مانند اســید، الکل‌ها) و آنزیم‌های خــاص (مانند کاتالاز استافیلوکوکوســی) می باشــد. روش های اتوماتیک برای شناسایی باکتری های روده ای و دیگر باکتری‌ها گسترش یافته اســت. این روش‌ها رشــد باکتری‌ها در محیط های مختلف و محصولات میکروبــی آنها را آنالیز نموده و یک بیوتیپ عددی برای هر کدام از باکتری‌ها ارائه می نمایند.

ســویه خاصــی از باکتری‌ها را می‌توان با اســتفاده از آنتی‌بادی‌هایی برای شناســایی آنتی‌ژن‌های خاص بر روی باکتری‌ها، تشــخیص داد (ســروتایپینگ (Serotyping)). این تســت‌های ســرولوژیک را می‌تــوان همچنین برای باکتری‌هایی که در آزمایشــگاه رشد آن‌ها مشکل (*ترپونما پالیــدوم* ارگانیســم عامل بیماری ســیفلیس) یا بســیار خطرناک (*فرانسیسلا* ارگانیســم عامل تولارمی) بوده یا با سندرم‌های بیماری خاصی مرتبط‌اند (اشریشیاکلی سروتیپ O157:H7 عامــل کولیت هموراژیک) و یا مواردی که نیاز به تشخیص سریع دارند (اســترپتوکوکوس عامل فارنژیت استرپتوکوکوســی) نیز بــه کار برد. روش ســروتایپینگ همچنین برای طبقه‌بندی باکتری‌ها به زیر ســطح گونه‌ها جهت اهداف اپیدمیولوژیکی به کار می‌رود.

دقیق‌تریــن روش طبقه‌بنــدی باکتری‌هــا آنالیز ماده ژنتیکی آن‌هاســت. روش‌های جدید تشــخیص باکتری‌ها ردیابی توالی‌های خاصی از DNA است. این تکنیک‌ها شامل هیبریدیزاسیون DNA (DNA Hybridization)، تکثیر به کمک واکنش زنجیره پلی مــراز (PCR)، توالی‌یابی DNA و ســایر تکنیک‌هایی که در فصل ۵ شرح داده شده است، می‌باشند. پروفایل‌های پروتئین خاص باکتری‌ها نیز می‌تواند به سرعت توسط اســپکترومتری جرمی (MALDI-TOF) آنالیز شــوند. در این روش‌های ژنتیکی به باکتری زنده و یا در حال رشــد نیازی نیست و می‌توان از آن‌ها برای ردیابی باکتری‌هایی که رشد آهسته دارند (از قبیل مایکوباکتریوم‌ها و قارچ‌ها) یا حتــی آنالیز نمونه‌های پاتولــوژی باکتری‌ها بسیار بیماری‌زا اســتفاده کرد. توالی‌های DNA ریبوزومی (Ribosomal DNA) می‌توانــد برای شناســایی خانواده یا جنس و تشــخیص گونه‌ها و زیرگونه‌هــا تعیین گردند. در ســال‌های اخیر جنبه‌های تکنیکی این روش‌ها ساده شده است به طوریکه بیشتر آزمایشــگاه‌های تشخیص طبی از این روش‌های مختلف در کار هر روز خود استفاده می‌نمایند.

ساختار باکتریایی

سیتوپلاسم باکتری‌ها توسط غشــاء سیتوپلاسمی در برگرفته شــده که آن نیز به وســیله دیواره سلولی متشکل از پپتیدوگلیکان که در باکتری‌های گرم مثبت ضخیم و در گرم منفی‌ها نازک است، پوشــیده شده است. فضای پری پلاسمیک و غشاء خارجی، پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم منفی را احاطه کرده اســت. در برخی از باکتری‌ها کپسول تمام باکتری را پوشانده است.

ساختارهای سیتوپلاسمی

سیتوپلاسم سلول باکتریایی حاوی DNA کروموزومی، RNA پیامبر (mRNA)، ریبوزوم‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها می‌باشــد (شــکل ۴-۹ را ببینید). برخــلاف یوکاریوت‌ها، کروموزوم باکتری‌ها به صورت منفرد، حلقوی دو رشــته‌ای (Double-stranded Circle) است که در یک هسته قرار ندارد ولی در ناحیه مجزایــی به نام نوکلوئید (Nucleoid) قرار دارند. برخی باکتری‌ها ممکن اســت دارای دو یا ســه کرومــوزوم حلقوی یــا حتی یک کرومــوزوم خطی منفرد باشند. در باکتری‌ها هیستون‌ها (Histones) برای نگهداری ترکیب DNA، وجود ندارند و DNA نوکلئوزوم‌ها را تشکیل نمی‌هنــد. پلاســمیدها (Plasmid) کــه DNAهای خارج کروموزومی حلقوی کوچکتر هســتند نیز ممکن اســت در باکتری‌ها دیده شوند. پلاسمیدها اگرچه برای بقای سلولی ضروری نیســتند اما آن‌ها اغلب یــک مزیت انتخابی مانند مقاومت به یک یا چند آنتی بیوتیک را اعطاء می‌نمایند.

فقدان غشاء هسته‌ای احتیاجات و مکانیسم‌های کنترل جهت ســنتز پروتئین را تسهیل می‌کند. بدون غشاء هسته رونویسی و ترجمه همزمان صورت می‌گیرد. به عبارت دیگر ریبوزوم‌هــا می‌توانند به mRNA متصل شــوند و همزمان پروتئین‌ها می‌توانند از روی mRNA سنتز شوند در حالیکه این mRNA هنوز به DNA متصل است.

ریبوزوم باکتریایی از زیر واحدهای 50S بعلاوه 30S ساخته شده است که با هم یک ریبوزوم 70S را تشکیل می‌دهند. این مشابه ریبوزوم 80S(40S+60S) یوکاریوتی نمی‌باشد. پروتئین‌ها و RNA ریبوزوم باکتریایی به طور قابل توجهی با ریبوزوم یوکاریوت‌ها متفاوت هستند و اهداف اصلی داروهای‌های ضد میکروبی می باشند.

غشاء سیتوپلاسمی باکتری یک ساختار دو لایه لیپیدی (Lipid Bilayer Structure) مانند غشاء یوکاریوت‌ها دارد ولی در غشاء سیتوپلاسمی باکتری، استروئیدها (مانند کلسترول) وجود ندارند. مایکوپلاسماها از این قانون مستثنی هستند. غشاء سیتوپلاسمی باکتری مسئول انجام بسیاری از اعمال مرتبط با ارگانل‌ها در یوکاریوت‌ها می‌باشد. این وظایف شامل انتقال الکترون (Electron Transport) و تولید انرژی (Energy Production) است که به طور معمول در میتوکندری انجام می‌شود. علاوه بر این، غشاء دارای پروتئین‌های انتقالی که برداشت متابولیت‌ها و آزادسازی مواد دیگر را امکان‌پذیر می‌سازند، پمپ‌های یونی برای نگهداری پتانسیل غشایی و آنزیم‌ها می‌باشند. در بخش داخلی غشاء رشته‌های پروتئینی شبه اکتینی (Actin-like Protein Filaments) وجود دارد که به تعیین شکل باکتری‌ها و محل تشکیل سپتوم (Septum) برای تقسیم سلولی (Cell Division) کمک می‌کنند. در ترپونماها این فیلامنت‌ها شکل مارپیچی باکتری را تعیین می‌کنند.

دیواره سلولی

ساختمان (جدول ۲-۹)، ترکیبات و عملکردهای دیواره سلولی (جدول ۳-۹) باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت را از هم افتراق می‌دهند. ترکیبات دیواره سلولی در باکتری‌ها منحصر به فرد هستند و ساختارهای تکرار شونده آن‌ها به گیرنده‌های الگوی پاتوژن بر روی سلول‌های انسان متصل می‌گردند و پاسخ ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. تفاوت‌های مهم در خصوصیات غشا در جدول ۴-۹ نشان داده شده است. لایه‌های سخت پپتیدوگلیکان (مورین (Murein)) غشاءهای سیتوپلاسمی اغلب پروکاریوت‌ها را احاطه کرده است. ارگانیسم‌های آرکئه‌آ (که دارای گلیکان‌های کاذب (Pseudoglycans) یا مورین‌های کاذب (Pseudomureins) مرتبط با پپتیدوگلیکان هستند) و مایکوپلاسماها و کلامیدیا (که پپتیدوگلیکان ندارند) در این مورد استثناءها هستند. از آنجایی که پپتیدوگلیکان باعث استحکام می‌شود، بنابراین می‌تواند در تعیین نمودن شکل باکتریایی خاص نیز کمک کند. پروتئین‌ها و سایر ملکول‌ها ممکن است به پپتیدوگلیکان متصل باشند.

باکتری‌های گرم مثبت

باکتری گرم مثبت دارای یک *دیواره سلولی چند لایه‌ای و ضخیم است که عمدتاً از پپتیدوگلیکان* (150-500°A) تشکیل شده است و غشاء سیتوپلاسمی را احاطه می‌کند (شکل ۵-۹). پپتیدوگلیکان یک اسکلت خارجی شبکه مانند (Meshlike Exoskeleton) است که از نظر عملکردی شبیه اسکلت خارجی یک حشره است. بر خلاف اسکلت خارجی حشره، پپتیدوگلیکان به اندازه کافی منفذ دارد که اجازه انتشار متابولیت‌ها را به غشاء پلاسمایی می‌دهد. یک مدل جدید برای پپتیدوگلیکان پیشنهاد شده است که در آن گلیکان شبیه شاخه‌هایی از غشاء سلولی بیرون زده است و با زنجیره‌های پپتیدی کوتاه اتصالات متقاطع دارد. پپتیدوگلیکان برای ساختار، تکثیر و برای زنده ماندن در شرایط نامساعدی که باکتری در آن رشد می‌نماید ضروری است.

پپتیدوگلیکان می‌تواند توسط لیزوزیم (Lysozyme) تخریب شود. لیزوزیم آنزیمی است که در اشک و موکوس انسان وجود دارد ولی توسط باکتری‌ها و ارگانیسم‌های دیگر نیز تولید می‌شود. لیزوزیم ستون فقرات گلیکانی پپتیدوگلیکان را تخریب می‌کند. بدون پپتیدوگلیکان، باکتری در اثر اختلاف فشار اسمزی در عرض غشاء سیتوپلاسمی متلاشی می‌شود. از بین رفتن دیواره سلولی در باکتری‌های گرم مثبت سبب ایجاد پروتوپلاست (Protoplast) می‌شود که به سرعت لیز می‌شود مگر اینکه فشار اسمزی اطراف آن ثابت نگه داشته شود.

دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت ممکن است همچنین شامل ترکیبات دیگری از قبیل پروتئین‌ها، اسیدهای تایکوئیک و لیپوتایکوئیک (Teichoic and Lipoteichoic Acids) و پلی ساکاریدهای کمپلکس (معمولاً پلی ساکاریدهای C (Polysaccharides C)) نامیده می‌شوند) باشد. پروتئین M در استرپتوکوکوس‌ها و پروتئین

جدول ۲-۹. ساختارهای غشاء باکتریایی

ساختار	ترکیبات شیمیایی	عملکردها
غشای پلاسمایی	فسفولیپیدها، پروتئین‌ها و آنزیم‌ها	محصور نمودن، تولید انرژی، پتانسیل غشایی و انتقال
دیواره سلولی		
باکتری‌های گرم مثبت		
پپتیدوگلیکان	زنجیره‌های گلیکان حاوی GlcNAc و MurNAc که توسط پل پپتیدی با هم اتصال متقاطع دارند.	شکل و ساختمان سلولی، حفاظت باکتری از شرایط محیطی و کشته شدن به واسطه کمپلمان
تیکوئیک اسید	پلی ریبیتول فسفات یا گلیسرول فسفات که با پپتیدوگلیکان اتصال متقاطع دارد.	تقویت دیواره سلولی، جداسازی یون کلسیم.
اسید لیپوتایکوئیک	تیکوئیک اسید متصل شده به لیپید	فعال‌کننده محافظت‌های ذاتی میزبان
پروتئین‌ها	به صورت کووالانی یا متصل به پپتیدوگلیکان یا اسیدتایکوئیک	فرار از ایمنی، اتصال، غیره
باکتری‌های گرم منفی		
پپتیدوگلیکان	نسخه نازکتر از آنچه در باکتری‌های گرم مثبت مشاهده می‌شود.	شکل و ساختار سلولی
فضای پری پلاسمی	پروتئین‌های انتقال، آنزیم‌ها	آنزیم‌های درگیر در انتقال، سنتز و تجزیه
غشاء خارجی	فسفولیپیدها، Lps، پروتئین‌ها، آنزیم‌ها	ساختار سلولی، حفاظت در برابر شرایط بدن میزبان
	کانال پورینی	قابل نفوذ برای ملکول‌های کوچک و هیدروفیل، محدودکننده ورود بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها
پروتئین‌ها	سیستم‌های ترشحی (تیپ I تا V)	سوراخ نمودن و ارائه پروتئین‌ها از عرض غشاءها، از جمله وارد نمودن فاکتورهای بیماریزایی
	لیپوپروتئین	غشای خارجی را به پپتیدوگلیکان متصل می‌کند.
LPS	لیپیدA، پلی ساکارید مرکزی و آنتی ژنO	ساختار غشای خارجی، سد حفاظتی، پتانسیل فعالسازی پاسخ‌های ایمنی ذاتی را دارد.
فسفولیپیدها	متشکل از اسیدهای چرب اشباع شده است.	ساختار
سایر ساختارها		
کپسول	پلی ساکاریدها یا پلی پپتیدها (آنتراکس)	ضدفاگوسیتوز
بیوفیلم	پلی‌ساکاریدها	محافظت کلونی باکتری در شرایط محیطی آنتی‌میکروبیال‌ها و پاسخ میزبان
پیلی	پیلین، ادهیسن‌ها	اتصال، پیلی جنسی
تاژک	پروتئین‌های حرکتی (Motor proteins)، فلاژلین	حرکت، کموتاکسی
پروتئین‌ها	پروتئین M استرپتوکوکوس‌ها (به عنوان نمونه)	فرار از ایمنی، اتصال، آنزیم‌ها، غیره

N،GlcNAc- استیل گلوکز آمین؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید؛ N، MurNAC- استیل موراميک اسید.

جدول ۳-۹. عملکردهای پوشش باکتریایی

عملکرد	ترکیب
ساختار	
سختی	در همه
بسته بندی محتویات درونی	در همه
فعالیت‌های باکتریایی	
سد قابل نفوذ	غشاء خارجی یا غشاء پلاسمایی
جذب متابولیکی	غشاءها و پروتئین‌های انتقالی پری پلاسمیک، پورین‌ها و پرمئازها
تولید انرژی	غشاء پلاسمایی
حرکت	فلاژل
جفت گیری	پیلی
تقابل با میزبان	
اتصال به سلول‌های میزبان	پیلی، پروتئین‌ها، اسید تایکوئیک
شناسایی ایمنی توسط میزبان	تمام ساختارهای بیرونی و پپتیدوگلیکان
فرار از سدهای ایمنی میزبان	
آنتی‌بادی	پروتئین A، کپسول
فاگوسیتوز	کپسول، پروتئین M
کمپلمان	پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم مثبت
ارتباط پزشکی	
اهداف آنتی بیوتیکی	سنتز پپتیدوگلیکان
مقاومت آنتی بیوتیکی	سد غشاء خارجی

A در استافیلوکوکوس اورئوس نیز به صورت کووالانی به پپتید وگلیکان متصل هستند. اسیدهای تایکوئیک پلی‌مرهای آنیونیک محلول در آب (Water-soluble) از پولیول فسفات‌ها (Polyol Phosphates) هستند که به طور کووالان به پپتیدوگلیکان متصل‌اند و برای حیات باکتری ضروری می‌باشند. اسیدهای لیپوتایکوئیک دارای اسید چرب (Fatty Acid) هستند و در غشاء سیتوپلاسمی قلاب شده‌اند. این ملکول‌ها آنتی‌ژن‌های شایع سطحی هستند که تشخیص باکتری از طریق سروتایپینگ را امکان پذیر می‌نمایند و اتصال باکتری‌ها به دیگر باکتری‌ها و نیز به رسپتورهای اختصاصی روی سطح سلول‌های پستانداران (چسبندگی) را تقویت می‌کنند. اسیدهای تایکوئیک فاکتورهای مهم در بیماریزایی هستند. اسیدهای

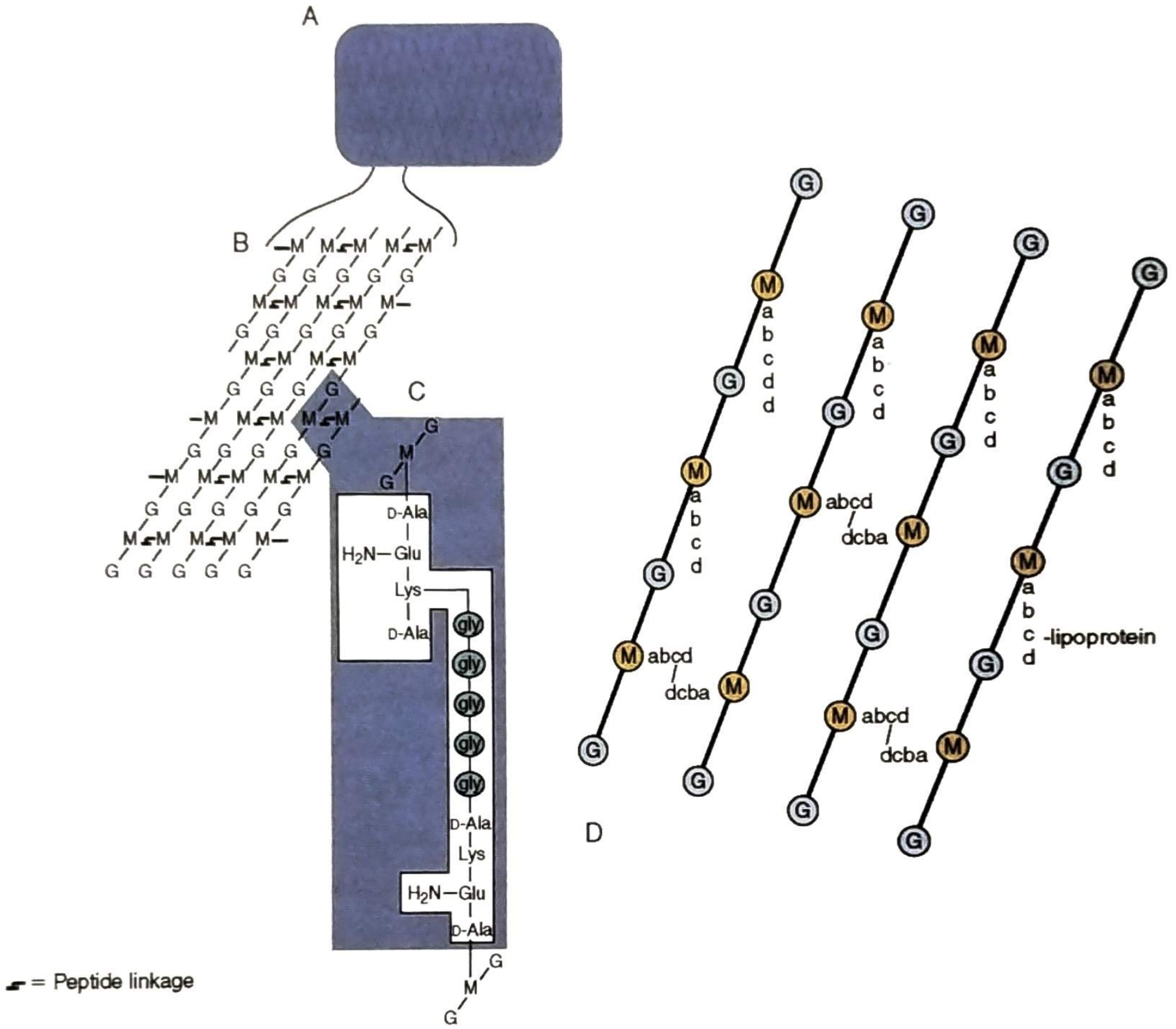
جدول ۴-۹. خصوصیات دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی

خصوصیت	گرم مثبت	گرم منفی
غشاء خارجی	–	+
دیواره سلولی	ضخیم‌تر	نازک‌تر
لیپوپلی‌ساکارید	–	+
اندوتوکسین	–	+
تایکوئیک اسید	اغلب وجود دارد	–
اسپورولاسیون	برخی سویه‌ها	–
کپسول	گاهی وجود دارد	گاهی وجود دارد
لیزوزیم	حساس	مقاوم
فعالیت ضد باکتریایی پنی‌سیلین	اغلب حساس	اغلب مقاوم
حساس به خشکی و تخریب فیزیکی	کمتر	بیشتر
تولید اگزوتوکسین	برخی سویه‌ها	برخی سویه‌ها

لیپوتایکوئیک به داخل محیط‌های کشت و نیز میزبان ریخته می‌شوند و به گیرنده‌های الگوی پاتوژن متصل شده و پاسخ‌های محافظتی ذاتی میزبان شبیه اندوتوکسین را، اگرچه ضعیف‌تر، آغاز کنند.

باکتری‌های گرم منفی

دیواره‌های سلولی باکتری‌های گرم منفی از نظر ساختاری و شیمیایی از دیواره‌های سلولی باکتری‌های گرم مثبت پیچیده‌تر هستند (شکل ۲-۹ و ۴-۹ را ببینید). از نظر ساختاری، دیواره سلولی گرم منفی حاوی دو لایه در خارج از غشاء سیتوپلاسمی است. اولین لایه بلافاصله بعد از غشاء سیتوپلاسمی، یک لایه نازک پپتیدوگلیکان است که تنها ۵ تا ۱۰ درصد از وزن دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی را تشکیل می‌دهد. *اسیدهای تایکوئیک* و *لیپوتایکوئیک* در دیواره سلولی گرم منفی وجود ندارد. در خارج از لایه پپتیدوگلیکان، غشاء خارجی (Outer Membrane) وجود دارد که منحصر به باکتری‌های گرم منفی است. فضای بین سطح خارجی غشاء سیتوپلاسمی و سطح داخلی غشاء خارجی، فضای پری پلاسمیک (Priplasmic Space) نامیده می‌شود. این فضا در واقع یک قسمت حاوی ترکیبات سیستم‌های انتقالی جهت انتقال آهن، قند، پروتئین و سایر متابولیت‌ها بوده و دارای آنزیم‌های هیدرولیتیک



شکل ۵-۹. ساختارهای عمومی از ترکیبات پپتیدوگلیکان دیواره سلولی. **A**، پپتیدوگلیکان یک لایه شبکه مانند (Meshlike Layer) در اطراف سلول تشکیل می‌دهد. **B**، شبکه پپتیدوگلیکان از یک پلی مر پلی ساکاریدی تشکیل شده است که توسط پیوندهای پپتیدی اتصالات متقاطع پیدا کرده است. **C**، پپتیدها از طریق پیوند پپتیدی بین D- آلانین انتهایی (D-ala) از یک زنجیره با لیزین (Lys) (یا اسید آمینه دی آمینو دیگری) از زنجیره دیگر با هم اتصال متقاطع دارند. یک پل پنتاگلیسینی (gly_5) این اتصالات متقاطع را در *استافیلوکوکوس اورئوس* ایجاد کرده است (نشان داده شده است). **D**، معرفی دوباره ساختار پپتیدوگلیکان اشرشیاکلی. ساختار پپتیدوگلیکان اشرشیاکلی. دی آمینوپیمیلیک اسید، اسید آمینه دی آمینو در موقعیت سوم پپتید است که مستقیما به آلانین انتهایی زنجیره دیگر توسط پیوند عرضی متصل می‌شود. لیپوپروتئین غشاء خارجی را به پپتیدوگلیکان متصل می‌کند. G، N-استیل گلوکز آمین، Glu، D-گلوتامیک اسید، gly، گلیسین، M، لیگ لایزین (lyglysine)، N استیل مورامیک اسید.

مختلف می‌باشند که جهت تجزیه ماکروملکول‌های بزرگ برای متابولیسم سلول مهمّ می‌باشند. این آنزیم‌ها معمولا شامل پروتئازها، فسفاتازها، لیپازها، نوکلئازها و آنزیم‌های تجزیه کننده کربوهیدرات‌ها می‌باشند. در مورد گونه‌های پاتوژن باکتری‌های گرم منفی، تعداد زیادی از فاکتورهای ویرولانس کشنده مانند کلاژنازها، هیالورونیدازها، پروتئازها و بتالاکتاماز، در فضای پری پلاسمیک وجود دارند.

دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی توسط سیستم‌های انتقالی مختلف مقطع می‌شود که مکانیسم‌های جهت جذب و آزادسازی متابولیت‌های مختلف و دیگر ترکیبات را فراهم می‌سازند. غشاءها همچنین توسط سیستم‌های ترشحی تیپ I تا V مقطع می‌شوند. تولید سیستم‌های ترشحی ممکن است در طی عفونت القاء شود و از طریق انتقال ملکول‌های تسهیل‌کننده اتصال و یا ملکول‌های تسهیل‌کننده رشد

درون‌سلولی، در بیماریزایی همکاری کنند. سیستم ترشحی تیپ III یک فاکتور ویرولانس بزرگ برای بعضی از باکتری‌هاست که با یک ساختار پیچیده هم از غشاء داخلی و هم غشاء خارجی عبور می‌کند و مانند یک سرنگ پروتئین‌ها را به درون دیگر سلول‌های باکتریایی و انسانی تزریق می‌نماید (شکل ۲-۱۱ را ببینید).

همان طور که قبلا ذکر شد، غشاءهای خارجی (شکل ۲-۹ را ببینید) منحصر به باکتری‌های گرم منفی است. غشاء خارجی مانند یک کیسه پرده ای محکم اطراف باکتری‌ها است. *غشاء خارجی ساختار باکتری را حفظ می‌کند و سدی نفوذپذیر برای ملکول‌های بزرگ* (مانند پروتئین‌ها از قبیل لیزوزیم) و *ملکول‌های هیدروفوب* (مانند بعضی از مواد ضد میکروبی) می‌باشد. این غشاء همچنین باکتری‌ها را در برابر شرایط نامساعد محیطی مانند دستگاه گوارش میزبان (با اهمیت برای ارگانیسم‌های انتروباکتریاسیه) حفظ می‌کند. غشاء خارجی یک ساختمان دو لایه نامتقارن است که با همه غشاهای بیولوژی دیگر از نظر ساختار لایه خارجی‌اش متفاوت است. لایه داخلی حاوی فسفولیپیدهایی است که به طور طبیعی در غشاءهای باکتری‌ها دیده می‌شوند. به هر حال لایه خارجی عمدتاً از لیپوپلی ساکارید (LPS) ساخته شده است. به جز آن گروه از ملکول‌های LPS که در فرایند سنتز نقش دارند، لایه بیرونی غشاء خارجی تنها جایگاهی است که ملکول‌های LPS یافت می‌شوند.

LPS همچنین اندوتوکسین (Endotoxin) نامیده می‌شود و یک تحریک کننده قدرتمند پاسخ‌های ایمنی و ذاتی است. LPS از باکتری‌ها به درون محیط و میزبان می‌ریزد. LPS سلول‌های B را فعال می‌کند و ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌ها را وادار به آزادسازی اینترلوکین-۱ ، اینترلوکین-۶ ، فاکتورنکروز دهنده توموری و دیگر فاکتورها می نماید. LPS باعث ایجاد تب می‌شود و می‌تواند شوک نیز ایجاد کند. واکنش شوارتزمن (Shwartzman Reaction) (انعقاد درون رگی منتشر) به دنبال آزاد شدن مقدار زیادی LPS به درون جریان خون ایجاد می‌شود. باکتری نایسریا مقدار زیادی از یک ترکیب مرتبط به نام لیپوالیگوساکارید (LOS)، را به درون محیط می‌ریزد که منجر به ایجاد تب و علائم شدید می‌گردد.

تنوع پروتئین‌هایی که در غشاءهای خارجی باکتری‌های گرم منفی وجود دارد محدود است، اما تعدادی از پروتئین‌ها در غلظت بالا وجود دارند که باعث می‌شوند محتوای کلی پروتئین‌های این غشاء از غشاء سیتوپلاسمی بیشتر باشد. بسیاری از پروتئین‌ها در عرض تمام دو لایه لیپیدی قرار دارند و بنابراین جزء پروتئین‌های انتقالی محسوب می‌شوند. یک گروهی از این پروتئین‌ها به عنوان پورین‌ها (Porins) نامیده می‌شوند زیرا آن‌ها منافذی را ایجاد می‌کنند که اجازه انتشار ملکول‌های هیدروفیل با اندازه کمتر از ۷۰۰ دالتون را از بین غشا می‌دهند. *کانال پورینی به متابولیت‌ها و مواد ضدمیکروبی هیدروفیل کوچک اجازه عبور می‌دهد.* غشاء خارجی همچنین دارای پروتئین‌های ساختمانی و ملکول‌های رسپتور برای باکتریوفاژها (Bacteriophages) و دیگر لیگاندها و ترکیبات انتقالی و سیستم‌های ترشحی است.

غشاء خارجی در مکان‌های اتصال (Adhesion Sites) به غشاء سیتوپلاسمی متصل می‌شود و توسط لیپوپروتئین (Lipoprotein) به پپتیدوگلیکان متصل می‌گردد. لیپوپروتئین از طریق پیوند کووالان به پپتیدوگلیکان اتصال می‌یابد و از طرف دیگر هم محکم به غشاء خارجی متصل می‌گردد. مکان‌های چسبندگی یک مسیر غشایی را برای آزادسازی ترکیبات غشاء خارجی تازه سنتز شده را به غشاء خارجی فراهم می‌کنند.

غشاء خارجی توسط اتصال کاتیون‌های دو ظرفیتی (Ca^{+2} ،Mg^{+2}) بین فسفات‌ها و ملکول‌های LPS و نیروهای هیدروفوبی بین LPS و پروتئین‌ها، کنار هم نگه داشته می‌شود. این ارتباطات متقابل یک غشاء سفت و محکمی را ایجاد می‌کنند که می‌تواند توسط آنتی بیوتیک‌ها (مانند پلی میکسین) یا به وسیله برداشت یون‌های Mg و Ca (برداشت (Chelation) به وسیله اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) یا تتراسایکلین (Tetracycline)) مختل گردد. تخریب غشاء خارجی، باکتری را ضعیف می‌کند و باعث تراوش ملکول‌های بزرگ هیدروفوب می‌شود. اضافه کردن لیزوزیم به سلول‌هایی که غشاهای خارجی خود را از دست داده‌اند باعث ایجاد اسفروپلاست‌ها (Spheroplasts) می‌شود که همانند پروتوپلاست‌ها در برابر شرایط اسمزی حساس هستند

ساختارهای خارجی

برخی از باکتری‌ها (گرم مثبت یا گرم منفی) توسط لایه‌های پلی ساکاریدی یا پروتئینی سست به نام کپسول‌ها (Capsules) احاطه شده‌اند. در مواردی نیز تحت عنوان لایه لعابی (Slime Layer) یا گلیکوکالیکس (Glycocalyx) نیز نامیده می‌شوند. *باسیلوس آنتراسیس* یک استثناء در این قانون است زیرا یک کپسول پلی پپتیدی (Polypeptide Capsule) تولید می‌کند. کپسول به سختی توسط میکروسکوپ دیده می‌شود ولی توسط رسوب ذرات جوهر هندی (India Ink) قابل مشاهده است.

کپسول‌ها برای رشد باکتری‌ها ضروری نیستند ولی برای بقاء باکتری در میزبان بسیار مهم می‌باشند. *کپسول خاصیت آنتی‌ژنی و ضد فاگوسیتی ضعیفی دارد و فاکتور بیماریزایی عمده است (مثلا در استرپتوکوکوس پنومونیه).* کپسول همچنین می‌تواند به عنوان سدی در برابر ملکول‌های هیدروفوبیک توکسیک از قبیل مواد پاک کننده عمل نموده و سبب افزایش چسبیدن به باکتری‌های دیگر و یا سطوح بافت میزبان شود. در استرپتوکوکوس موتانس کپسول‌های دکستران (Dextran) و لوان (Levan) راهکارهایی جهت اتصال و چسبندگی باکتری به مینای دندان هستند. سویه‌های باکتریایی فاقد کپسول ممکن است در طی رشد طولانی مدت باکتری در شرایط آزمایشگاهی به دور از فشارهای انتخابی بدن میزبان ایجاد گردند و بنابراین بیماریزایی کمتری دارند. برخی از باکتری‌ها (مانند *پسودوموناس آئروژینوزا* و *استافیلوکوکوس اورئوس*) وقتی تعداد باکتری‌ها کافی باشد (کوئوروم (guorum)) و شرایطی که رشد آن‌ها را حمایت می‌کند، وجود داشته باشد، یک بیوفیلم پلی ساکاریدی (Polysaccharide Biofilm) تولید می‌کنند که باعث تثبیت یک اجتماع باکتریایی و حفاظت باکتری در برابر سیستم دفاعی بدن میزبان و آنتی بیوتیک‌ها می‌شود. مثال دیگری از بیوفیلم، پلاک دندانی می‌باشد که توسط *استرپتوکوکوس موتانس* ایجاد می‌شود.

فلاژل‌ها (Flagella) رشته‌هایی طناب مانند (ropelike) هستند که از زیر واحدهای پروتئینی حلقوی مارپیچی به نام فلاژلین (Flagellin) ساخته شده اند. فلاژل در غشاهای باکتریایی از طریق ساختارهای قلاب (Hook) و جسم پایه‌ای (Basal Body) محکم شده و توسط پتانسیل غشایی به حرکت در می‌آید. گونه‌های باکتریایی ممکن است یک یا چندین فلاژل روی سطح خود داشته باشند و این فلاژل‌ها ممکن است در قسمت‌های مختلفی از سلول قرار گرفته باشند. پتانسیل غشایی به پروتئین موتور نیرو می‌بخشد که در نتیجه قسمت قدامی شلاق‌مانند متشکل از چندین زیرواحد فلاژلین را به چرخش می‌اندازد. فلاژل باعث ایجاد حرکت در باکتری‌ها می‌شود که باکتری‌ها بتوانند به سمت غذا حرکت کنند (کموتاکسی (Chemotaxis)) و یا از سموم فرار کنند. باکتری‌ها برای نزدیک شدن به مواد غذایی ابتدا به طور مستقیم حرکت می‌کنند و سپس با غلتیدن در یک مسیر جدید قرار می‌گیرند. مدت زمان این حرکت با افزایش غلظت ماده جاذب شیمیایی (Chemoattractant) طولانی‌تر می‌شود. جهت چرخش فلاژل تعیین کننده خزیدن یا غلتیدن باکتری است. فلاژل همچنین دارای خاصیت آنتی‌ژنی است و در تعیین سویه کاربرد دارد و یک لیگاند برای گیرنده الگوی پاتوژن به منظور فعالسازی ایمنی ذاتی می‌باشند.

فیمبریه (Fimbriae) (پیلی (Pili)) (در زبان لاتین به معنی ریشه است) ساختارهای مویی شکل هستند که روی سطح خارجی باکتری قرار گرفته اند و از زیر واحدهای پروتئینی به نام پیلین (Pilin) ساخته شده اند. پیلی را می‌توان از لحاظ مورفولوژیکی از فلاژل افتراق داد. زیرا پیلی‌ها قطر کوتاه‌تری دارند (۳ تا ۸ نانومتر در برابر ۱۵ تا ۲۰ نانومتر) و معمولا ساختار مارپیچی ندارند. معمولاً چند صد فیمبریه به صورت پری تریش (یکنواخت) در تمام سطح سلول باکتری قرار گرفته‌اند. آن‌ها ممکن است حدود ۱۵ تا ۲۰ میکرومتر طول داشته باشند یا چندین برابر طویل‌تر از طول سلول باشند.

فیمبریه اتصال باکتری به دیگر باکتری‌ها یا به سلول میزبان را تقویت می‌کند (نام‌های دیگر آن ادهسین‌ها (Adhesins)، لکتین‌ها (Lectins)، *اواسین‌ها* (Evasins) و *اگرسین‌ها* (Aggressins) هستند). نوک فیمبریه ممکن است حاوی پروتئین‌هایی (لکتین‌ها (Iectins)) باشد که به قندهای خاصی (مانند مانوز) متصل می‌شود. پیلی به عنوان یک فاکتور چسبندگی (Adhesin) یک فاکتور بیماریزایی مهم برای کلونیزاسیون و عفونت دستگاه ادراری ناشی از *اشریشیاکلی*، *نایسریا گونوره* و سایر باکتری‌ها می‌باشد.

پیلی F (پیلی جنسی (Sex Pili)) به سایر باکتری‌ها متصل می‌شود و یک کانالی است که انتقال قطعات بزرگ کروموزوم‌های باکتریایی را در بین باکتری‌ها امکان‌پذیر می‌نماید. این پیلی‌ها توسط یک پلاسمید (F) کد می‌شوند.

باکتری‌های دارای ساختارهای دیواره سلولی جایگزین

مایکوباکتریوم‌ها یک لایه پپتیدوگلیکانی (با اختلاف ساختاری اندک) دارند که در هم پیچیده شده است و توسط پیوند کووالان به پلی مر آرابینوگالاکتان (Arabinogalactan) متصل می‌شود و به وسیله یک پوشش لیپیدی موم مانند از اسید مایکولیک (اسیدهای چرب β- هیدروکسی طویل با شاخه‌های α)، فاکتور طنابی (گلیکولیپیدی از ترهالوز و دو اسید مایکولیک)، واکسD (گلیکولیپیدی شامل ۱۵ تا ۲۰ اسید مایکولیک و قند) و سولفولیپیدها، احاطه شده است (شکل C ۲-۹ را ببینید). این باکتری‌ها به عنوان اسید- فاست (Acid-fast) شناخته می‌شوند. پوشش این باکتری مسئول بیماریزایی است و ضد فاگوسیت می‌باشد. ارگانیسم‌های کورینه باکتریوم (*Corynebacterium*) و نوکاردیا (*Nocardia*) نیز لیپیدهای اسید مایکولیک تولید می‌کنند. مایکوپلاسماها فاقد پپتیدوگلیکان دیواره سلولی هستند و استروئیدها را از میزبان در درون غشاءهای خود قرار می‌دهند.

ساختمان و بیوسنتز اجزای مهم دیواره سلولی باکتریایی

ترکیبات دیواره سلولی ساختارهای بزرگی هستند که از پلیمریزاسیون زیر واحدها ساخته می‌شوند. این نوع ساختار سنتز آن‌ها را تسهیل می‌کند. همانند فضانوردان سازنده یک ایستگاه فضایی، باکتری‌ها جهت گردهم‌آوری دیواره‌های سلولی خود با مشکلاتی روبرو هستند. سنتز پپتیدوگلیکان، LPS، تایکوئیک اسید و کپسول بر روی سطح باکتری و به دور از دستگاه سنتزی و منبع انرژی سیتوپلاسمی و در یک شرایط نامساعد رخ می‌دهد. هم برای ایستگاه فضایی و هم برای باکتری‌ها، پیش‌سازهای اولیه و زیر واحدهای ساختاری در داخل باکتری در یک مکان شبیه به کارخانه دور هم جمع می‌شوند و توسط ساختمانی شبیه به یک کمربند انتقالی (Conveyor Belt) به روی سطح باکتری برده می‌شوند و سپس به ساختارهای از پیش موجود متصل می‌گردند. پیش سازهای اولیه همچنین باید توسط پیوندهای پرانرژی (مانند فسفات‌ها) یا وسایل دیگری که واکنش‌های اتصالی در حال انجام در خارج سلول باکتری را تقویت می‌کنند، فعال شوند.

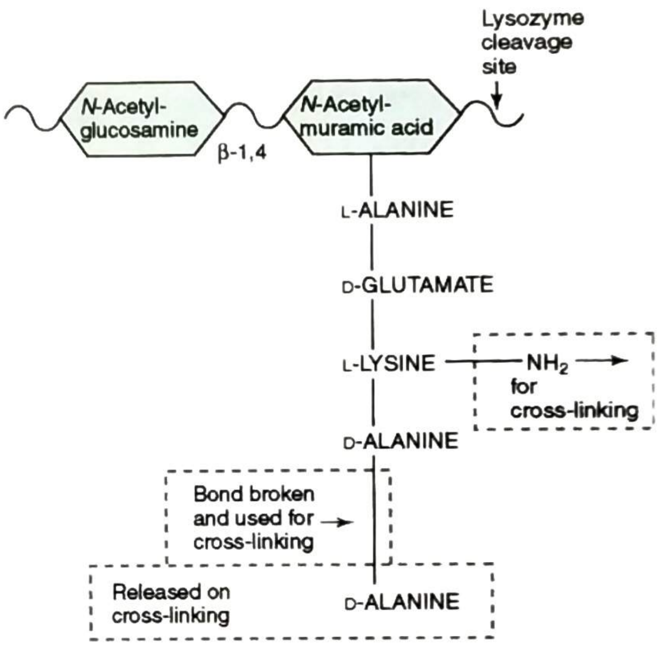
پپتیدوگلیکان (موکوپپتید، مورین)

پپتیدوگلیکان ساختمان محکمی است که از زنجیره‌های خطی پلی ساکاریدی که با پپتیدها اتصال متقاطع دارند، ساخته شده است. قسمت پلی ساکاریدی از واحدهای دی ساکاریدی تکراری از N استیل گلوگز آمین (GlcNAc,) (NAG, G و N استیل مورامیک اسید (MurNAC, NAM,) (M ساخته شده است (شکل ۵-۹ و شکل ۶-۹ را ببینید).

یک تتراپپتید به MurNAc متصل شده است. این پپتید غیر معمول است زیرا حاوی هر دو نوع اسیدهای آمینه L و D است (اسیدهای آمینه D به طور معمول در طبیعت استفاده نمی‌شوند) و این پپتید به جای اینکه توسط ریبوزوم ساخته شود به طور آنزیماتیک (Enzymatically) ساخته می‌شود. دو اسیدآمینه اول متصل شونده به ان استیل مورامیک اسید ممکن است در ارگانیسم‌های مختلف متفاوت باشند.

اسیدهای آمینه دی آمینو (diamino) در موقعیت سوم برای اتصال عرضی زنجیره پپتیدوگلیکان ضروری هستند. اسیدهای آمینه دی آمینو عبارتند از: لیزین (Lysine)، اسیدهای دی آمینو پیمیلیک (Diaminopimelic) و دی آمینو بوتیریک (Diaminobutyric). اتصال عرضی پپتیدی (Peptide Cross-link) بین آمین آزاد اسیدآمینه آمینو و D - آلانین در موقعیت چهارم زنجیره دیگر شکل می‌گیرد. استافیلوکوکوس اورئوس و دیگر باکتری‌های گرم مثبت از یک پل آمینواسیدی (مثلاً یک پپتید پنتاگلیسینی [$glycine_5$ peptide]) بین این اسیدهای آمینه استفاده می‌کنند تا اتصال متقاطع را طویل نمایند. فرم پیش ساز پپتید یک D- آلانین اضافی دارد که در طی مرحله اتصال متقاطع آزاد می‌گردد.

پپتیدوگلیکان در باکتری‌های گرم مثبت چندین لایه را تشکیل می‌دهد و اغلب در سه بعد اتصالات عرضی دارد که



شکل ۶-۹. پیش ساز پپتیدوگلیکان. پپتیدوگلیکان از واحدهای پیش ساخته‌ای که حاوی پنتاپپتید متصل به N- استیل مورامیک اسید است تشکیل می‌شود. پنتاپپتید دارای یک واحد D- آلانین- D-آلانیـن انتهایـی (Terminal D-alanine-D-alanine Unit) اسـت. این دی پپتید برای ایجاد اتصـال عرضی پپتیدوگلیکان ضروری اسـت و در واقع هدف حمله آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و ونکومایسین می‌باشد. پیوند دی‌ساکاریدی β (1-4) که توسط آنزیم لیزوزیم شکسته می‌شود، نشان داده شده است.

باعث ایجاد یک دیواره سلولی خیلی سفت و محکم می‌شود. بر عکس، پپتیدوگلیکان در دیواره‌های سلولی گرم منفی معمولاً یک ملکول (لایه) ضخیم اسـت. تعداد اتصالات عرضی و طول این اتصالات سـختی شـبکه پپتیدوگلیکان را تعیین می‌نماینـد. محلی که لیزوزیم (Lysozyme) گلیکان را در پپتیدوگلیکان می‌شکند در شکل ۶-۹ نشان داده شده است.

سنتز پپتیدوگلیکان

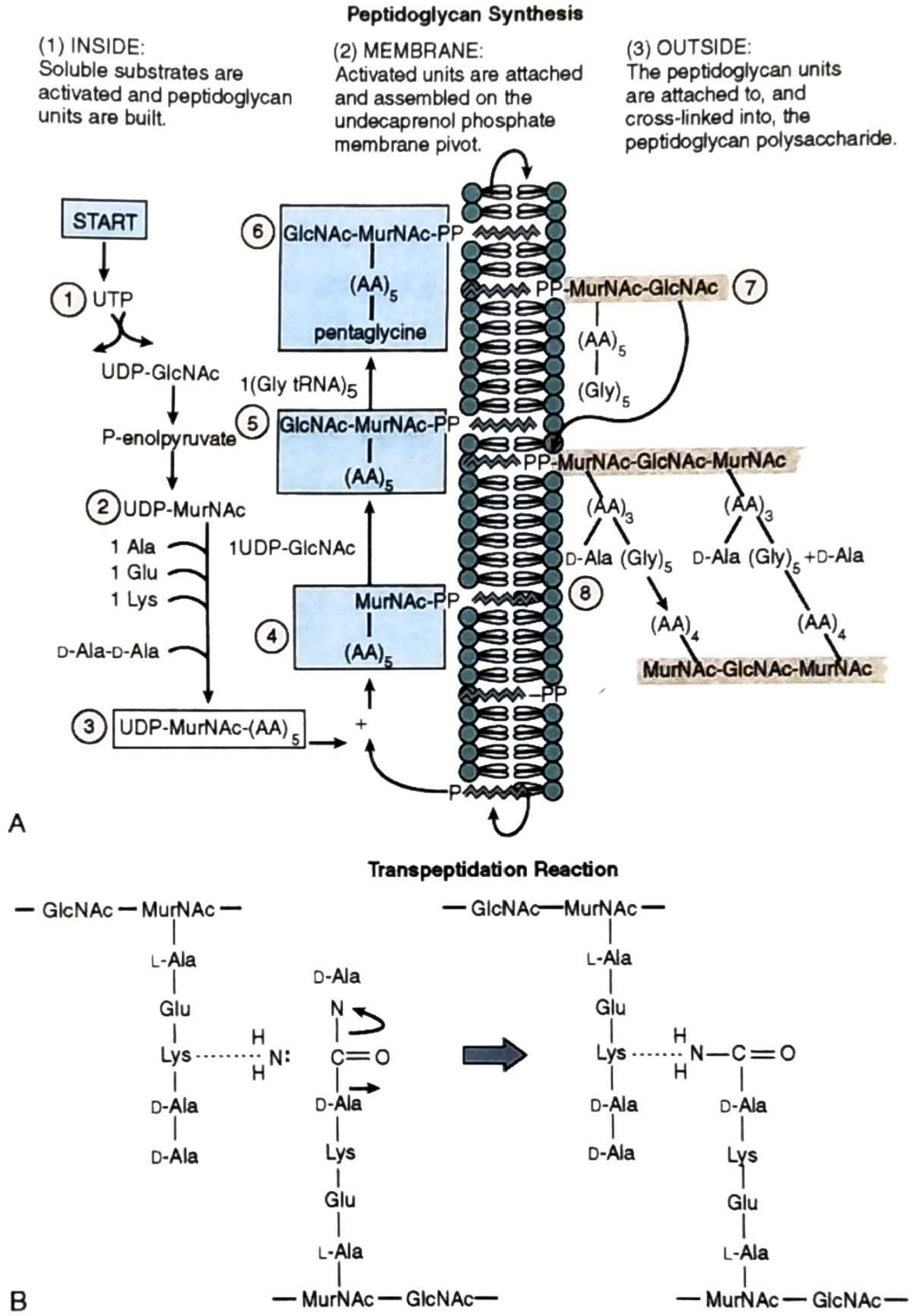
سـنتز پپتیدوگلیکان در چهـار مرحله صورت می‌گیرد (شـکل ۷-۹). ابتدا، پیش‌سـازها در درون سلول سنتز و فعال می‌شـوند. گلوگز آمیـن (Glucosamine) به صورت آنزیماتیک به Mur NAC تبدیل می‌شـود و سپس توسط واکنش با یوریدین تری فسفات (UTP) از نظر انرژی فعال می‌شـود تا به یوریدین دی فسفات – N- استیل مورامیک اسـید (UDP- MurNAC) تبدیل شـود. سپس پیش ساز UDP-MurNAC-Pentapeptide در یـک سـری مراحل آنزیماتیک تجمع می‌یابد.

در مرحلـه دوم، UDP-MurNAc-Pentapeptide در غشـاء سیتوپلاسـمی از طریق یک پیوند پیروفسفاتی به ساختار شبه کمربند اتصالی ملکولی تحت عنوان باکتوپرنول (آندکاپرنـول (undecaprenol [C_{55} isoprenoid])) متصـل می‌شـود و یوریدین منـو فسـفات (UMP) آزاد می‌شـود. GlcNAC نیز جهت ساختن قالب دی ساکاریدی پپتیدوگلیکان اضافه می‌شـود. در برخی از باکتری‌ها (مانند *اسـتافیلوکوکوس اورئـوس*) جهت طویل سـازی اتصال، زنجیره پنتاگلیسـینی یا زنجیره دیگری به اسـیدآمینه دی آمینو در موقعیت سوم زنجیره پپتیدی اضافه می‌گردد.

در مرحله سـوم ملکول‌های باکتوپرنول، پیش ساز دی ساکارید: پنتاپپتید را توسط آنزیم فلیپاز (flippase enzyme) به سطح بیرونی غشاء سلول منتقل می‌کنند.

در مرحله آخر، پپتیدوگلیکان در سـطح خارجی غشای پلاسـمایی گسـترش می‌یابد. دی سـاکارید GlcNAc-MurNAc بـا اسـتفاده از پیونـد پیروفسـفات بین خود و باکتوپرنـول بـه عنوان تأمیـن کننده انـرژی واکنش آنزیم‌هایی که ترانس گلیکوزیـلاز (Transglycosylase) نامیده می‌شـوند به زنجیره پپتیدوگلیکان متصل می‌شود. پیروفسـفوباکتوپرنول به فسـفو باکتوپرنول تبدیل شده و حلقوی می‌شود. باسیتراسین (Bacitracin) از این حلقوی شـدن (Recycling) ممانعت می‌کند. زنجیره‌های پپتیدی از زنجیره‌هـای گلیکان مجاور با یکدیگر به وسـیله تبادل پیوند پپتیدی (ترانس پپتیداسیون (Transpeptidation)) بین آمین آزاد اسـید آمینه موجود در موقعیت سوم پنتاپپتید (مانند لیزین) یا انتهای آمینی زنجیره پنتاگلیسـینی متصل و D-آلانیـن در موقعیت چهـارم دیگر زنجیـره پپتیدی اتصال متقاطـع برقرار می‌گردد که در نتیجه آن D-آلانین انتهایی (Terminal D-alanine) از پیش ساز آزاد می‌گردد. این مرحله نیاز به هیـچ انرژی اضافی ندارد زیرا پیوندهای پپتیدی مبادله می‌شوند.

واکنش اتصال عرضی توسط ترانس پپتیدازهای متصل بـه غشـاء (Membrane-bound Transpeptidases) کاتالیز می‌شـود. آنزیم‌هـای مرتبط نظیر D-کربوکسـی پپتیداز (D-carboxypeptidases) به منظور محدود نمودن گسـترش اتصال متقاطع، D- آلانین‌های انتهایی آزاد را بر



شکل ۷-۹. سنتز پپتیدوگلیکان. **A**، سنتز پپتیدوگلیکان در سه مرحله متوالی رخ می‌دهد: (۱) پپتیدوگلیکان از واحدهای از پیش ساخته سنتز می‌شود و برای تجمع و انتقال به درون سلول فعال می‌شود. (۲) در غشاء واحدها روی کمربند انتقالی اندوکاپرنول فسفات جمع می‌شوند و بدین ترتیب پیش ساز تکمیل می‌شود. (۳) این واحد به خارج سلول انتقال داده می‌شود (۴) و در آن‌جا به زنجیره پلی ساکاریدی متصل می‌شود و نهایت پل عرضی پپتیدی تشکیل می‌شود. *استافیلوکوکوس اورئوس* از پل پنتاگلیسینی برای ایجاد اتصالات عرضی استفاده می‌کند. همانند یک ساختمان می‌تواند با یک جایگاه فضایی مقایسه شود. **B**، واکنش پیوند عرضی یک ترانس پپتیداسیون است. *اشرشیا کلی* از یک اتصال مستقیم بین D–آلانین و لیزین برای ایجاد پیوند عرضی استفاده می‌کند. یک پیوند پپتیدی (در داخل سلول ایجاد می‌شود) با دیگری (در خارج از سلول) مبادله می‌شود و طی آن D–آلانین رها می‌شود. آنزیم‌هایی که این واکنش را کاتالیز می‌کنند D–آلانین–D–آلانین ترانس پپتیداز–کربوکسی پپتیدازها (D-alanine-D-alanine Transpeptidase-carboxypeptidases) نامیده می‌شوند. این آنزیم‌ها اهداف آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام بوده و به نام پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (Penicillin-binding Proteins) نامیده می‌شوند. AA5، پنتاپپتید با ساختار D-Ala - D-Ala انتهایی؛ AA4، تتراپپتید با ساختار D-Ala انتهایی؛ gly5، پنتاپپتید گلیسینی: Glu، گلوتامات؛ Lys، لیزین؛ MurNAc-PP، N– استیل مورامیک اسید دی فسفات؛ tRNA، ریبونوکلئیک اسید انتقالی؛ UDP- GlcNAc، یوریدین دی فسفات N–استیل گلوکز آمین؛ UDP-MurNAc، یوریدین دی فسفات N-استیل مورامیک اسید؛ UTP، یوریدین تری فسفات.

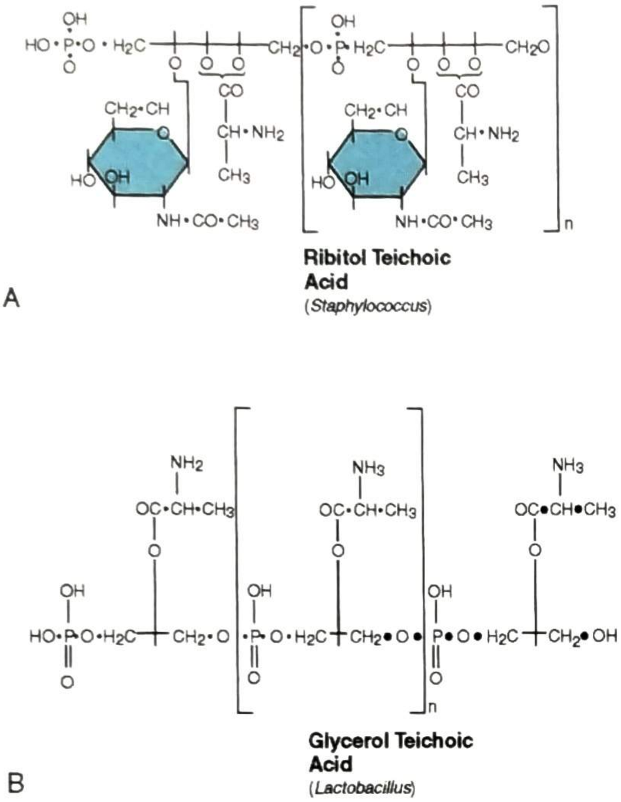
می‌دارند. ترانس پپتیدازها (Transpeptidases) و کربوکسی پپتیدازها (carboxypeptidases) پروتئین‌های متصل شونده بـه پروتئیـن ((Penicillin-binding Proteins (PBPs)) نامیده می‌شـوند. زیرا این آنزیم‌ها اهداف حمله پنی‌سیلین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. پنی‌سیلین و آنتی بیوتیک‌های بتالاکتـام مرتبط وقتی به این آنزیم‌ها متصل می‌شـوند شـبیه آرایش فضایی سوبسـترای D-آلانین-D-آلانیـن (D-ALa-D-ALa) می‌شـوند. ونکومایسـین (Vancomycin) به ساختار D-آلانین-D- آلانین متصل می‌شود تا از این واکنش‌ها جلوگیری کند. PBPهای مختلف برای گسترش پپتیدوگلیکان، ایجاد دیواره (Septum) جهت تقسیم سلول و خمیدگی شبکه پپتیدوگلیکان (شکل سلول) استفاده می‌شـوند. گسترش پپتیدوگلیکان و اتصال متقاطع برای رشد و تقسیم سلول ضروری است.

پپتیدوگلیکان به طور ثابت سـنتز و تخریب می‌شـود. اتولیزین‌هـا (Autolysins) از قبیل لیزوزیم (Lysozyme) در تعیین شـکل باکتری مهم هسـتند. مهار سنتز یا ایجاد اتصال عرضی پپتیدوگلیکان اتولیزین‌ها را متوقف نمی‌کند و فعالیت آن‌ها شبکه را تضعیف نموده و منجر به لیز سلولی و مرگ می‌شود. سنتز پپتیدوگلیکان جدید در شرایط فقر غذایی (Starvation) انجام نمی‌شود که این مسئله منجر به سستی پپتیدوگلیکان و از دست رفتن اطمینان رنگ‌آمیزی گرم می‌شود.

شـناخت بیوسـنتز پپتیدوگلیکان در پزشکی ضروری اسـت زیرا این واکنش‌ها منحصر به سلول‌های باکتریایی هسـتند و از اینرو می‌توان با اثر جانبی اندک یا بدون هیچ اثر جانبی روی سلول‌های میزبان (انسان) این واکنش‌ها را متوقف کرد. همانطور که قبلا نشان داده شد تعدادی از آنتی بیوتیک‌ها یک یا بیشتر از یک مرحله را در این مسیر مورد هدف قرار می‌دهند (فصل ۱۴ را ببینید).

تایکوئیک اسید

تایکوئیـک اسـید (Teichoic Acid) و لیپوتایکوئیک اسـید (Lipoteichoic Acid) پلیمرهای ریبوز یا گلسیرول تغییر یافته از نظر شـیمیایی‌اند که توسـط فسفات‌ها به هم متصل می‌شوند (شـکل ۸-۹). قندها، کولین یا D-آلانین ممکن اسـت به هیدروکسـیل‌هایی از ریبوز یا گلیسـرول متصل شوند و شـاخص‌های آنتی ژنیک را ایجاد کنند. این

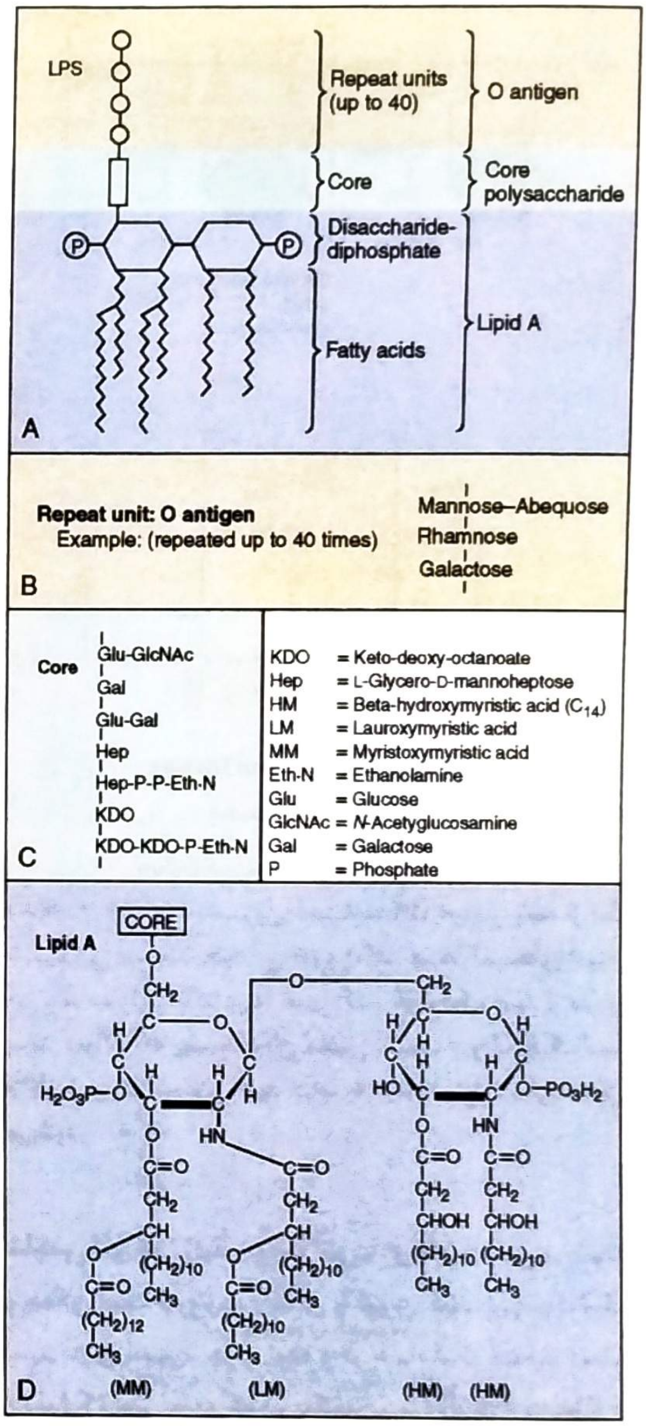


شکل ۸-۹. تایکوئیک اسید. تایکوئیک اسید پلیمری از ریبیتول (Ribitol) (A) یا گلیسـرول فسـفات (B) تغییـر یافته از نظر شـیمیایی اسـت. نحوه این تغییر (مانند قندها، اسیدهای آمینه) می‌تواند سروتیپ باکتری را تعیین کند. تایکوئیک اسید از طریق پیوند کووالان به پپتیدوگلیکان متصل شـود. لیپوتایکوئیک اسید از طریق پیوند کووالان اسید چرب به غشاء سیتوپلاسمی متصل می‌شود.

شاخص‌های آنتی‌ژنیک توسط آنتی بادی‌ها شناسایی می‌شوند و ممکن است سروتیپ باکتری را تعیین کنند. لیپوتایکوئیک اسید دارای اسـید چرب بوده و در غشاء لنگر انداخته است. تایکوئیک اسـید به کمک باکتوپرنـول (Bactoprenol) از بلوک‌های ساختمانی در روشی مشـابه سنتز پپتیدوگلیکان ساخته می‌شود. تایکوئیک اسید توسط فرایند آنزیمی به N-ترمینال (N-terminus) پپتید پپتیدوگلیکان متصل می‌گردد و همچنین از سلول‌ها ترشح می‌شود.

لیپوپلی ساکارید

LPS (اندوتوکسـین (Endotoxin)) از سـه بخـش ساختاری تشـکیل شده اسـت: لیپید A (Lipid A) ، پلی سـاکارید مرکـزی (بخش مرکزی خشـن) و آنتی ژن O

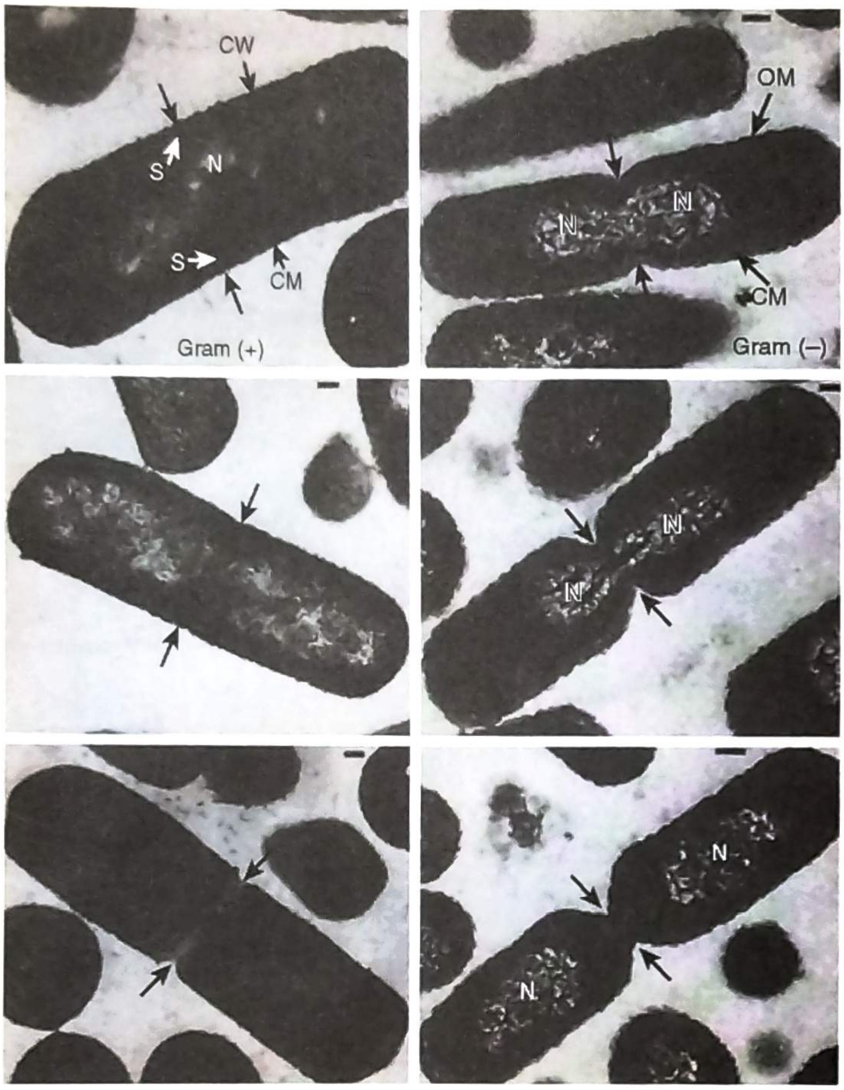


شکل ۹-۹. لیپوپلی ساکارید (LPS) پوشش باکتری‌های گرم منفی. **A**، قطعات پلیمر نشـان دهنده آرایش ساختار اصلی است. هر ملکول LPS یک لیپید A، یک واحد پلی ساکارید مرکزی و چند واحد تکرای آنتـی‌ژن O دارد. **B**، واحد تکراری آنتی‌ژن O تیپیک (*سالمونلا تایفی موریوم*)، **C**، پلی ساکارید مرکزی **D**، ساختار لیپید A *سالمونلا تایفی موریوم*.

(O Antigen) (شکل ۹-۹). لیپید A ترکیب پایه‌ای LPS است و برای حیات باکتری ضروری است. لیپید A مسئول فعالیت اندوتوکسینی LPS است. لیپید A یک اسکلت دی ساکارید گلوگز آمین فسفریله شده (Phosphorylated Glucosamine Disaccharide) با اسیدهای چرب است که به ساختار غشاء خارجی محکم متصل شده است. فسفات‌ها واحدهای LPS را در کنار هم قرار می‌دهند. یک زنجیره کربوهیدراتی به هر اسکلت دی ساکاریدی متصل می‌شود و به بیرون از باکتری گسترش می‌یابد. پلی ساکارید مرکزی یک پلی ساکارید منشعب حاوی ۹ تا ۱۲ قند است. بیشتر ناحیه مرکزی همچنین برای ساختمان LPS و حیات باکتری ضروری است. بخش مرکزی حاوی یک قند غیرطبیعی به نام ۲- کتو-۳ داکسی- اکتانات (2-keto-3-deoxy-octanoate (KDO)) است که فسفریله می‌باشد. کاتیون‌های دو ظرفیتی جهت استحکام غشاء خارجی به فسفات‌های LPS و مرکز (Core) متصل می‌شوند. آنتی‌ژن O به بخش مرکزی متصل می‌شود و از باکتری به سمت بیرون گسترش می‌یابد. این آنتی ژن یک آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی طویل و خطی است که از ۵۰ تا ۱۰۰ ساکارید تکرار شونده با ۴ تا ۷ قند در هر واحد، تشکیل شده است. لیپوالیگوساکارید (LOS) که در گونه‌های نایسریا وجود دارد فاقد بخش آنتی ژن O از LPS می‌باشد و به راحتی به خارج از باکتری می‌ریزد. آنتی ژن O کوتاه‌تر در نایسریا باعث می‌شود این باکتری نسبت به کنترل کمپلمان وابسته به میزبان حساس‌تر باشد.

ساختار LPS برای طبقه‌بندی باکتری‌ها به کار می‌رود. ساختار پایه لیپید A در باکتری‌های وابسته یکسان است و برای همه انتروباکتریاسیه‌های گرم منفی مشابه است. بخش مرکزی برای گونه‌های باکتری‌ها یکسان است. آنتی ژن O موجب تمایز سروتیپ‌ها (سویه‌ها) در یک گونه باکتریایی می‌شود. به عنوان مثال سروتیپ O157:H7 (آنتی‌ژن O: فلاژلین) نشان دهنده اشریشیاکلی عامل سندروم اورمی همولیتیک است.

لیپید A و بخش‌های مرکزی در روندی پیوسته در فرایند آنزیمی در سطح داخلی غشاء سیتوپلاسمی ساخته می‌شوند و سپس به خارج از غشاء انتقال می‌یابند. واحدهای تکرای آنتی‌ژن O به ملکول باکتوپرنول (Bactoprenol) متصل می‌شوند، و به خارج از غشاء سیتوپلاسمی انتقال داده می‌شوند و ۵۰ تا ۱۰۰ عدد از این واحدها به صورت پیوسته به زنجیره آنتی‌ژن O در حال رشد متصل می‌شوند.

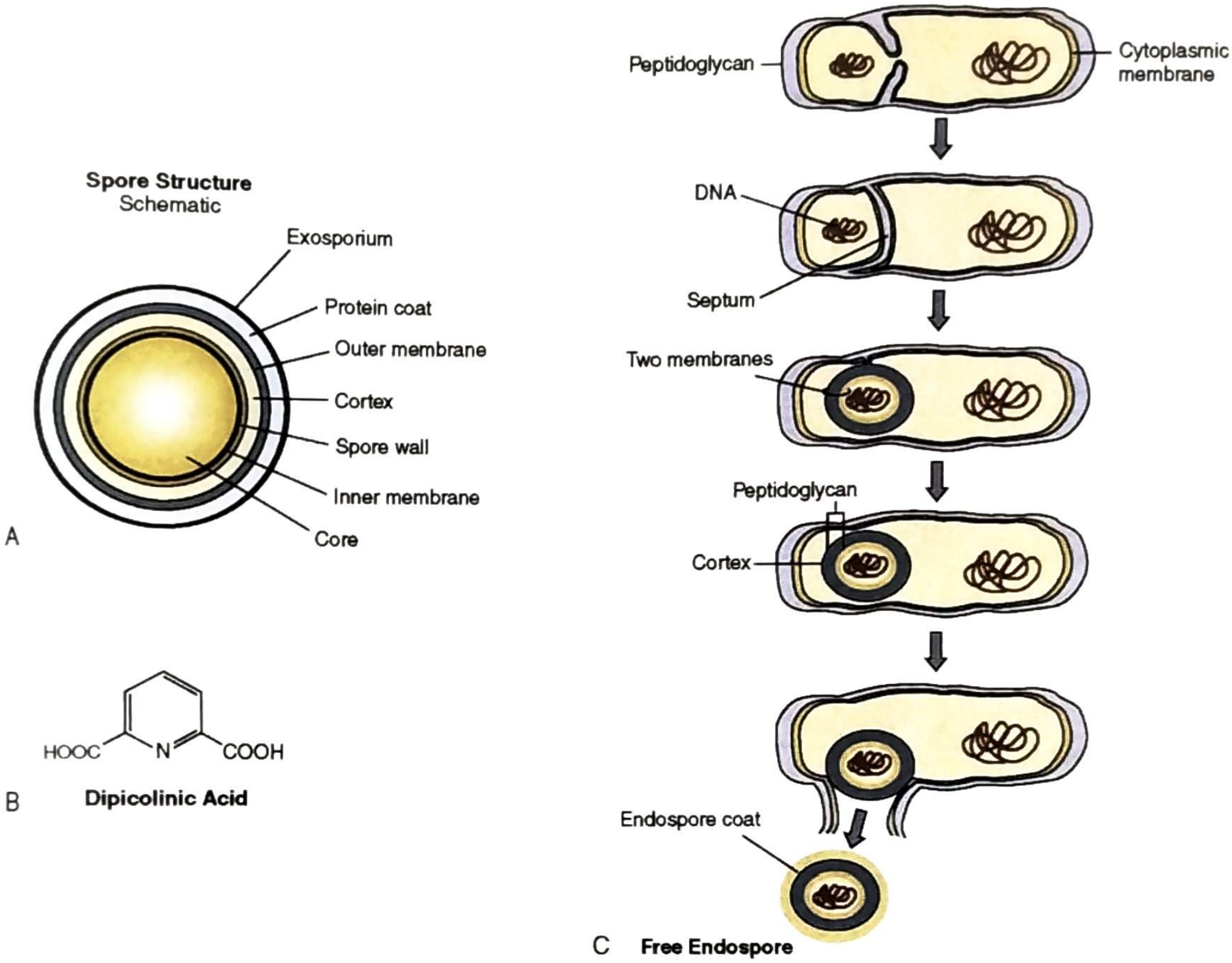


شکل ۱۰-۹. فتومیکروگرافی الکترونی از تقسیم سلولی باکتری‌های گرم مثبت (*باسیلوس سوبتلیس*) (سمت چپ) و تقسیم سلولی **باکتری‌های گرم منفی** (*اشرشیاکلی*) (*سمت راست*). پیشرفت تقسیم سلولی از بالا به پایین. CM، غشاء سیتوپلاسمی؛ CW، دیواره سلولی؛ **N**، نوکلئوتید؛ OM، غشاء خارجی؛ S، سپتوم. Bar=0.2 µm

زنجیره آنتی‌ژن O تکمیل شده به ساختار لیپید A مرکزی منتقل می‌گردند. سپس ملکول LPS کامل شده به وسیله گروهی از پروتئین‌ها که یک ساختار -Bucket-brigade like Escalator را تشکیل می‌دهند از غشاء سیتوپلاسمی، از پپتیدوگلیکان، فضای پری پلاسمیک و غشاء خارجی عبور و به سطح خارجی سلول باکتری انتقال داده می‌شود.

تقسیم سلولی

همانندسازی کروموزوم باکتری شروع تقسیم سلولی را نیز راه می‌اندازد (شکل ۱۰-۹). تولید دو باکتری دختری نیازمند رشد و توسعه ترکیبات دیواره سلولی و بدنبال آن تولید سپتوم (دیواره عرضی) جهت تقسیم باکتری های دختری به دو سلول است. سپتوم از دو غشاء سیتوپلاسمایی که توسط دو لایه پپتیدوگلیکان از هم جدا شده‌اند، تشکیل شده است. تشکیل سپتوم در میانه سلول آغاز می‌شود که در این ناحیه مجموعه‌های پروتئینی به یک حلقه رشته ای پروتئینی که در داخل غشاء سیتوپلاسمایی قرار گرفته است، متصل می‌گردند. سپتوم از مکان‌های مقابل هم به سمت مرکز سلول رشد می‌کنند که منجر به شکاف سلول‌های دختری می‌شود. این فرایند به ترانس پپتیدازهای (PBPs) خاص و دیگر آنزیم‌ها نیاز دارد. در استرپتوکوکوس‌ها،



شکل ۱۱-۹. **A**، ساختار یک اسپور **B**، غلظت بالای دی پیکولینیک اسید در اسپور که با کلسیم پیوند می‌یابد و محتویات را تثبیت می‌کند **C**، اسپوروژنز، فرایند تولید اندوسپور.

ناحیه رشد در موقعیت ۱۸۰ درجه از یکدیگر قرار گرفته و زنجیرهای خطی از باکتری‌ها ایجاد می‌کند. بر عکس، نواحی رشد استافیلوکوکوس‌ها در موقعیت ۹۰ درجه قرار دارند. شکسته شدن ناقص سپتوم باعث می‌شود باکتری‌ها به همدیگر متصل باقی بمانند و تشکیل زنجیره (مانند استرپتوکوکوس‌ها) یا خوشه (مانند استافیلوکوکوس‌ها) دهند.

اسپورها

بعضی از *باکتری‌های* گرم مثبت، اما باکتری‌های گرم منفی هرگز اسپور تولید نمی‌کنند، از قبیل اعضاء جنس باسیلوس (مانند *باسیلوس آنتراسیس*) و کلستریدیوم (مانند *کلستریدیوم تتانی یا کلستریدیوم بوتولینوم*) (باکتری‌های خاک) اسپور تولید می‌کنند. در شرایط نامساعد محیطی مانند از دست رفتن نیازهای غذایی این باکتری‌ها می‌توانند از وضعیت رویشی (Vegetative State) به وضعیت خفته (Dormant State) یا اسپور (Spore) تبدیل شوند. موقعیت قرارگیری اسپور در درون سلول باکتری بعنوان یک خصوصیت آن باکتری مطرح است و می‌تواند در شناسایی باکتری کمک کننده باشد.

اسپور یک ساختار دهیدراته چند لایه است که از باکتری محافظت می‌کند و اجازه بقای باکتری در حالت خفته (Suspended Animation) را می‌دهد (شکل ۱۱-۹). اسپور حاوی یک کپی کامل از کروموزوم، غلظت کمی از

پروتئین‌های ضروری و ریبوزوم، غلظت بالایی از کلسیم متصل شونده به دی پیکولینیک اسید (Calcium Bound to Dipicolinic Acid) است. اسپور یک غشاء داخلی، **دو لایه پپتیدوگلیکان** (Two Peptidoglycan Layers) و یک **پوشش خارجی پروتئینی شبه کراتینی** (Outer Keratin-like Protein Coat) دارد. اسپور در زیر میکروسکوپ قابل انکسار (نورانی) به نظر می‌رسد. ساختار اسپور از DNA **ژنومی در برابر گرمای شدید، اشعه و اکثر آنزیم‌ها و مواد شیمیایی محافظت می‌کند.** در حقیقت اسپورهای باکتریایی **به شرایط محیطی** بسیار مقاوم است به طوری که می‌تواند **برای قرن‌ها بعنوان اسپور زنده باقی بمانند. اسپورها همچنین به سختی توسط مواد ضدعفونی کننده استاندارد یا شرایط اتوکلاو** از بین می‌روند.

حذف مواد غذایی خاص (مانند آلانین (Alanine)) **از محیط رشد، آبشاری از حوادث ژنتیکی را راه اندازی می‌کند (قابل قیاس با تمایز) که منجر به تولید اسپور می‌شود. mRNA** اسپور رونویسی می‌شود و رونویسی از **دیگر mRNAها متوقف می‌شود. دی پیکولینیک اسید تولید می‌شود و آنتی بیوتیک‌ها و توکسین‌ها اغلب ترشح می‌شوند. بعد از دو برابر شدن کروموزوم یکی کپی از DNA به همراه محتویات سیتوپلاسمی (هسته) توسط غشاء سیتوپلاسمی، پپتیدوگلیکان و غشاء سپتوم احاطه می‌شوند. این مجموعه که حاوی DNA** پوشیده شده با دو لایه غشاء و پپتیدوگلیکان است به طور طبیعی سلول را تقسیم می‌کند. این دو لایه توسط کورتکس (Cortex) احاطه می‌شوند. کورتکس از یک لایه داخلی نازک پپتیدوگلیکان با اتصالات عرضی محکم (Tightly Cross-linked Peptidoglycan) که غشاء سیتوپلاسمی را احاطه می‌کند و یک لایه خارجی پپتیدوگلیکان سست ساخته شده است. کورتکس توسط پوشش سست شبه کراتینی (Keratin-like Protein Coat) محکم احاطه می‌شود که از اسپور محافظت می‌کند. این فرایندها به مدت ۶ تا ۸ ساعت به طول می‌انجامد.

جوانه زدن اسپور (Germination) به حالت رویشی با تخریب پوشش خارجی توسط فشار مکانیکی، pH، گرما یا سایر فشارها در حضور آب و مواد غذایی القا کننده (مانند آلانین (Alanine)) تحریک می‌شود. این فرایند تقریباً ۹۰ دقیقه طول می‌کشد. بعد از شروع فرایند ژرمناسیون، اسپور آب جذب کرده، متورم می‌شود و پوشش‌های خود را از دست می‌دهد و یک سلول رویشی جدید مشابه با سلول رویشی اولیه ایجاد می‌شود و بدین ترتیب تمام چرخه کامل می‌گردد. هنگامی که ژرمناسیون شروع می‌شود، پوشش اسپور تضعیف می‌گردد، اسپور ضعیف شده، آسیب‌پذیر گشته و می‌تواند مانند سایر باکتری‌ها، غیرفعال شود.

سوال‌ها

۱. چگونه هر کدام از تفاوت‌های بین پروکاریوت و یوکاریوت در درمان و عفونت باکتریایی اثر می‌گذارد؟ (جدول ۱–۹ را ببینید)

۲. چگونه تفاوت بین دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از نظر علایم بالینی شناسایی و درمان روی سلول‌ها اثر می‌گذارد؟

۳. لیست ترکیبات دیواره سلولی که با ویرولانس در ارتباط هستند و موجب حفاظت باکتری در برابر پاسخ ایمنی می‌شود یا موجب حذف پاسخ توکسیک میزبان انسانی می‌شوند را ذکر کنید؟

۴. وقتی سنتز پپتیدوگلیکان در باکتری‌ها مهار می‌شود چه مکانیسمی باعث مرگ باکتری می‌شود؟ اگر چرخه باکتوپرنول توسط پنی‌سیلین، ونکوماسیین یا باسیتراسین مهار شود چه پیش سازهایی باید در باکتری تولید شوند؟

۵. چرا اسپور نسبت به استرس‌های محیطی مقاوم‌تر است؟

۶. آزمایشگاهی می‌خواهد یک باکتری گرم مثبت انتخابی را از مخلوط باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی حذف کند کدام یک از روش‌های زیر بهتر است؟ چرا؟

a) استفاده از اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (یک شلاته کننده کاتیونی دو ظرفیتی)

b) استفاده از دترژنت ملایم

c) استفاده از لیزوزیم

d) استفاده از ترانس پپتیداز

e) استفاده از آمپی سیلین (آنتی بیوتیک بتالاکتام هیدروفیل)

پاسخ‌ها

۱. **اندازه:** کوچکتر بودن اندازه پروکایوت‌ها به آنها اجازه می‌دهد وارد فضاهای کوچکتر شوند. این همچنین این معنی را نیز می‌دهد که سلول ماده ژنتیکی کوچکتری دارد.

ساختار هسته: نداشتن غشای هسته به کروموزوم اجازه می‌دهد که همانندسازی، رونویسی و ترجمه را همراه با هم انجام دهد. ممانعت از هر کدام از این‌ها با شدت زیادی روی بقیه اثر می‌گذارد.

کروموزوم: کروموزوم باکتری حلقوی است به همین خاطر توپوایزومرازها به خاطر دور کردن آنزیم‌ها (مانند کینولون) هدف‌های عالی برای داروهای ضدباکتری هستند. از آن جایی که در باکتری‌ها فقط یک نسخه از هر ژن وجود دارد (ژنوم هاپلوئید) بنابراین فقط یک جهش، عملکرد را غیرفعال خواهد کرد زیرا هیچ کپی پشتیبانی (backup copy) وجود ندارد.

ساختار سیتوپلاسمی: پروکایوت‌ها فاقد اندامک هستند ولی این مسئله اثر قابل توجهی روی عفونت و درمان آنها ندارد.

ریبوزوم: ریبوزوم 70S (30S+50S) یک هدف عالی برای داروهای ضدباکتریایی است زیرا این ریبوزوم با ریبوزوم 80S یوکاریوتی متفاوت است.

غشای سلولی: غشای سلولی پروکاریوت حاوی فسفولیپیدهای متفاوت است که آن را به پلی میکسین حساس می‌سازد. غشای باکتری‌ها همچنین دارای یک پتانسیل غشایی جهت سنتز ATP و سایر عملکردها می‌باشد.

دیواره سلولی: دیواره سلولی باکتری‌ها به صورت پیچیده است و محتوی پروتئین، لیپید، و پپتیدوگلیکان است. دیواره سلولی به باکتری قدرت لازم برای مقاومت در برابر شوک اسمزی را می‌دهد و به باکتری اجازه زنده ماندن در آب مقطر را می‌دهد. آنزیم‌هایی که این ساختار را می‌سازند برای باکتری‌ها منحصر به فرد هستند، به همین خاطر هدف‌های خوبی برای داروهای ضدباکتریایی هستند (مانند بتالاکتام‌ها، ونکومایسین و باسیتراسین). پیلی برای تقویت اتصال بسیار مهم است. اتصال باعث ابقاء باکتری در بدن (مثلاً در مثانه) می‌شود.

۲. ضخامت دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت شناسایی آن‌ها را از طریق رنگ‌آمیزی گرم تسهیل می‌کند. در باکتری‌های گرم مثبت رنگ در دیواره سلولی باقی

پاسخ‌ها (ادامه)

می‌مانـــد. در باکتری‌های گرم منفـــی، پپتیدوگلیکان به صورت یک لایه نازک است و در طی رنگ‌آمیزی، رنگ از دیواره سلولی شسته می‌شود و به رنگ متضاد درمی‌آید. LPS موجود در غشـــای خارجی عامل اصلی فعالسازی ایمنی ذاتی و ایمنی ســـلولی است و می‌تواند باعث القاء تب و سپسیس شود. غشای خارجی در باکتری‌های گرم منفی به صورت یک سد در مقابل کمپلمان، نفوذپذیری ملکول‌های هیدروفوب و بزرگ و همچنین دسترســـی داروهای ضدباکتریایی به پپتیدوگلیکان و ســـاختارهای درونی عمل می‌کند.

۳. حفاظـــت در برابر سیســـتم ایمنی از طریـــق موارد زیر صورت می‌گیرد:

- پپتیدوگلیکان و آنتی‌ژن O در LPS دسترسی کمپلکس حمله به غشا را به غشاهای سطحی محدود می‌کنند.
- کپســـول باکتـــری را در مقابل آنتی‌بـــادی، کمپلمان و فاگوسیتوز محافظت می‌کند.
- پروتئین‌هـــا از واکنش‌های خاصی جلوگیری کنند (مثلاً پروتئین A اســـتافیلوکوکوس اورئـــوس به FC در IgG متصل می‌شـــود، پروتئین M در اســـترپتوکوکوس ضد فاگوسیتوز است).

پاسخ‌های سمی:

- بخش لیپید A از LPS: دارای فعالیت اندوتوکسینی است و توانایی فعال کردن رســـپتور شـــبه Toll چهار و سایر رسپتورها را دارد.
- تیکوئیک اســـید و پپتیدوگلیکان و سایر ترکیبات دیواره ســـلولی فعال کننده‌های ضعیـــف گیرنده‌های الگوی پاتوژن می‌باشند.

۴. ممانعت کردن از ســـنتز پپتیدوگلیکان از ساخت دیواره سلولی و رشد سلول جلوگیری می‌کند. پپتیدوگلیکان به طور دائم در حال تخریب و دوباره ســـاخته شدن است. جلوگیری از ســـنتز پپتیدوگلیکان باعـــث جلوگیری از پروسه تخریب نمی‌شود. بنابراین در یک سلول در حال رشد تخریب پپتیدوگلیکان ادامه می‌یابد و سلول ضعیف می‌شود و تخریب سلول را تحریک می‌کند.
وقتی سنتز پپتیدوگلیکان توسط بتالاکتام‌ها، ونکومایسین و یـــا باسیتراســـین ممانعت می‌شـــود پنتاپپتید -NAM NAG در سیتوپلاسم ساخته می‌شود زیرا زنجیره طویل نمی‌شود (بتالاکتام‌ها، ونکومایســـین) یا اینکه سیستم انتقالی باکتوپرنول مهار شده است.

۵. اســـپورها مقاوم‌تر هســـتند زیرا آن‌ها رشد نمی‌کنند و به صورت خشـــک هستند و توســـط چندلایه مواد شبه پپتیدوگلیـــکان و پروتئین‌های شـــبه کراتین پوشـــیده شده‌اند.

۶. a. EDTA غشاهای خارجی باکتری‌های گرم منفی را با حذف کاتیون‌های دو ظرفیتی Mg و Ca که فسفات‌های واحدهای LPS را به هم متصل کرده و آنها را با هم نگه می‌دارند، تخریب می‌کند ولی اثر کمی روی باکتری‌های گرم مثبت دارد.

b. دترژنت‌های ملایم بر روی گرم مثبت‌ها اثر بیشـــتری نســـبت به گـــرم منفی‌ها نـــدارد زیرا غشـــای خارجی باکتری‌های گرم منفی از آن محافظت می‌کنند.

c. لیزوزیم، پپتیدوگلیکان دیواره ســـلولی باکتری‌های گرم مثبت را تخریب می‌کنـــد و باعث مرگ باکتری در آب می‌شـــود در صورتی که غشـــای خارجی باکتری‌های گرم منفی مانند یک ســـد از باکتری در مقابل لیزوزیم محافظت می‌کنند.

d. ترانس پپتیداز روی سایر باکتری‌ها اثرگذار نخواهد بود.

e. آمپی‌سیلین از ســـنتز پپتیدوگلیکان هم در باکتری‌های گرم مثبـــت و هم در گرم منفی ممانعـــت می‌کند زیرا می‌تواند از کانال‌های پورینی موجود در غشـــای خارجی باکتری‌های گرم منفی عبور کند.

فصل ۱۰
متابولیسم و ژنتیک باکتریایی

متابولیسم باکتریایی

باکتری‌ها دارای رویکردهای مختلف پیشرفته‌ای برای بدست آوردن و استفاده از مواد خام ضروری جهت رشد و زنده ماندن در بدن انسان هستند. تفاوت‌های موجود در نیازهای متابولیک و فرایندهای آنها و محصولات، امکان افتراق باکتری‌ها و مشخص نمودن رفتارهای آنها در درون بدن ما و ارائه اهداف برای داروهای ضدمیکروبی را می‌دهد. باکتری‌ها دارای روش‌های پیچیده پیشرفته برای تنظیم رشد خود و کنترل بیان پروتئین و آنزیم در پاسخ به محیط اطراف خود هستند. این شامل مکانیسم‌هایی برای بیان فاکتورهای بیماریزای مناسب در داخل بخش‌هایی خاص در بدن انسان می‌باشد. آنها همچنین دارای روش‌های پیشرفته برای به اشتراک گذاشتن دی‌اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) هستند تا توانایی‌های انتخابی جدید در مواجهه با محیط‌ها از جمله وجود آنتی‌بیوتیک‌ها را کسب نمایند.

نیازهای متابولیکی

رشد باکتریایی نیازمند یک منبع انرژی و مواد خام جهت سنتز پروتئین‌ها، ساختارها و غشاءهایی است که به سلول شکل می‌دهند و آن را قوی می‌کنند. باکتری‌ها باید جهت ساختن اسکلت‌های سلولی، اسیدهای آمینه، کربوهیدرات‌ها و لیپیدها را به دست آورده یا سنتز کنند.

حداقل نیازها برای رشد، یک منبع کربن، نیتروژن، انرژی، آب و یون‌های مختلف است. عناصر ضروری شامل ترکیبات پروتئین‌ها، لیپیدها، نوکلئیک اسیدها (P، S، N، H، O، C)، یون‌های مهم (K، Na، Mg، Ca، Cl) و اجزای آنزیم‌ها (Fe، Zn، Mn، Mo، Se، Co، Cu، Ni) می‌باشد. آهن (Iron) به قدری مهم است که بسیاری از باکتری‌ها پروتئین‌های خاصی (سیدروفور (Siderophores)) را تشریح می‌کنند تا بتوانند آهن را از محلول‌های رقیق جذب کنند و بدین ترتیب آهن بدن ما کم شده و سیستم‌های ایمنی ضعیف می‌شود.

اکسیژن (گاز O_2) اگرچه برای حیات انسان بسیار ضروری است اما برای بیشتر باکتری‌ها سمی است. بعضی از باکتری‌ها مانند *کلستریدیوم پرفرنجنس* (که سبب قانقاریای گازی می‌شود) در حضور اکسیژن نمی توانند رشد کنند. برخی باکتری‌ها به عنوان بی‌هوازی‌های اجباری (Obligate Anaerobes) نامیده می‌شوند. ارگانسیم‌های دیگر از قبیل *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* که سبب توبرکلوزیس می‌شود برای رشد و متابولیسم به اکسیژن نیاز دارند و تحت عنوان هوازی‌های اجباری (Obligate Aerobes) نامیده می‌شوند. با این وجود، اغلب باکتری‌ها در حضور یا غیاب اکسیژن رشد می‌کنند این باکتری‌ها به عنوان *بی‌هوازی‌های اختیاری* (Faculative Anaerobes) نامیده می‌شوند. باکتری‌های هوازی آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز را تولید می‌کنند که می‌توانند رادیکال‌های پراکسید هیدروژن و سوپراکسید که محصولات جانبی و به شدت سمی متابولیسم هوازی هستند و توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند تا باکتری‌ها را از بین ببرند را خنثی کنند.

نیازهای رشد و محصولات جانبی متابولیکی را می‌توان به عنوان روش‌های آسان جهت طبقه‌بندی باکتری‌های مختلف به کار برد. بعضی از باکتری‌ها مانند سویه‌های خاصی از *اشریشیاکلی* (عضوی از فلور روده‌ای) می‌تواند همه اسیدهای آمینه، نوکلئوتیدها، لیپیدها و کربوهیدرات‌های ضروری برای رشد و تقسیم سلولی را تولید کند، در حالی که عامل سیفلیس یعنی *ترپونما پالیدوم* احتیاجات رشد بسیار پیچیده‌ای دارد و هنوز محیطی که همه احتیاجات آن‌ها را برای رشد تأمین کند، وجود ندارد. باکتری‌هایی که می‌توانند از مواد شیمیایی معدنی

(Inorganic Chemicals) تمام انرژی و منبع کربن (دی اکسید کربن [CO_2]) خود را به دست می‌آورند اتوتروف (Autotrophs) (لیتوتروف (Lithotrophs)) نامیده می‌شوند، در حالیکه تعداد زیادی از باکتری‌ها و سلول‌های حیوانی که به منابع کربن آلی نیاز دارند به عنوان هتروتروف (Heterotrophs) (ارگانوتروف (Organotrophs)) شناخته می‌شوند. آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بالینی، باکتری‌ها را براساس توانایی آن‌ها در رشد روی منابع کربنی خاص (مانند لاکتوز) و محصولات نهایی متابولیسم آن‌ها (مانند اتانول، اسید لاکتیک و اسید سوکسینیک) شناسایی می‌کنند.

متابولیسم باکتری‌های فلور نرمال برای pH، غلظت یون و انواع غذای موجود در محیطشان در داخل بدن بهینه شده است. بنابراین در سیستم گوارشی گاو، باکتری‌های مجرای معدی – روده‌ای (GI) کربوهیدارت‌های پیچیده را به ترکیبات ساده‌تر می‌شکنند و تولید اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه (مانند بوتیرات، پروپیونات، لاکتات، استات) به عنوان محصولات جانبی تخمیر می‌کنند. اسید لاکتیک و اسیدهای چرب زنجیر کوتاه تولیدشده می‌توانند pH سیستم گوارشی را کاهش داده و راحت‌تر جذب شده و متابولیزه گردند. تغییرات در رژیم غذایی، آب یا سلامت، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای خاص می‌توانند محیط را تغییر داده و متابولیسم و ترکیب میکروب‌ها در مجرای GI را تحت تأثیر قرار دهند. باکتری‌هایی مانند گونه‌های لاکتوباسیلوس که می‌توانند عملکرد فلور نرمال GI را بهبود ببخشند در درمان‌های پروبیوتیکی استفاده می‌شوند (کادر ۱–۱۰).

متابولیسم، انرژی و بیوسنتز

همه سلول‌ها به یک منبع انرژی برای بقا نیاز دارند. این انرژی معمولاً در فرم آدنوزین تری فسفات (ATP) از تجزیه کنترل شده سوبستراهای آلی مختلف (کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها) مشتق می‌گردد. این فرایند شکستن سوبسترا و تبدیل آن به انرژی قابل استفاده، تحت عنوان کاتابولیسم (Catabolism) نامیده می‌شود. سپس انرژی تولید شده ممکن است در سنتز اجزای سلولی (دیواره‌های سلولی، پروتئین‌ها، اسیدهای چرب و اسیدهای نوکلئیک) استفاده شود که این فرآیند تحت عنوان آنابولیسم (Anaboilsm) نامیده می‌شود. این دو فرایند با همدیگر که وابسته به هم و بسیار مرتبط هستند تحت عنوان متابولیسم حد واسط (Intermediary Metabolism) نامیده می‌شوند.

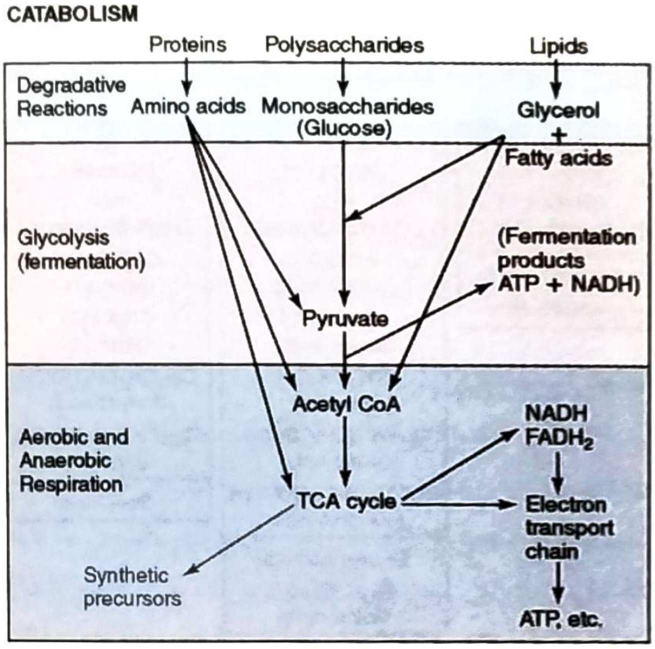
فرایند متابولیک معمولاً با هیدرولیز ماکرو ملکول‌های بزرگ در محیط خارج به وسیله آنزیم‌های خاص شروع می‌شود (شکل ۱–۱۰). ملکول‌های کوچکتری که تولید می‌شوند (مونوساکارید، پپتیدهای کوتاه و اسیدهای چرب) توسط مکانیسم‌های انتقال فعال یا غیرفعال اختصاصی برای متابولیت‌ها از عرضی غشاهای سلول عبور می‌کنند و وارد سیتوپلاسم می‌شوند. این مکانیسم‌ها ممکن است

کادر ۱–۱۰. متابولیسم پروبیوتیک و میکروب‌های معدی – روده‌ای

میکروب‌های پروبیوتیک عمدتا باکتری‌های گرم مثبت هستند و شامل گونه‌های *لاکتوباسیلوس*، گونه‌های *بیفیدوباکتریوم*، و مخمر *ساکارومیسس بولاردی* می‌باشند. *بیفیدوباکتریوم اینفنتیس* کلی از باکتری‌هایی است که توسط نوزادان کسب می‌شود و سپس به وسیله کربوهیدرات‌های پیچیده در شیر مادر انتخاب شده است. پروبیوتیک‌ها متشکل از میکروب‌هایی هستند که می‌توان آنها را مصرف کرد، سبب تسهیل بهبودی و ماندگاری فلور معده سالم می‌شوند و سلول‌های سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بسیاری از این باکتری‌های پروبیوتیک در دوغ وجود دارند و می‌توانند کربوهیدرات‌های پیچیده شامل موارد موجود در شیر را متابولیزه کنند. این باکتری‌ها کربوهیدرات‌های پیچیده را به ترکیبات ساده‌تر می‌شکنند و تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (مانند بوتیرات، پروپیونات، لاکتات، استات) به عنوان **محصولات جانبی** تخمیر می‌کنند.

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه تولید شده می‌توانند pH سیستم گوارشی را کاهش داده و راحت‌تر جذب و متابولیزه می‌شوند. اسیدی شدن کولون سبب انتخاب و تحریک رشد باکتری‌های اندوجنوس تولید کننده لاکتات مفید، می‌شوند. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه توسط مجرای گوارشی برداشت شده و سلول‌های اپی‌تلیال آستر مجرای معدی – روده‌ای را بهبود می‌بخشند و همچنین رشد سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg) را تقویت می‌کنند تا پاسخ‌های التهابی و خودایمنی را محدود کنند.

برخی باکتری‌های فلور نرمال از قبیل باکتروئیدوس و فیرمیکوس در مقایسه با سایرین در شکستن کربوهیدرات‌های پیچیده شامل ترکیبات دیواره سلولی گیاه (سلولز، پکتین، گزیلان) و موسین‌ها و سولفات‌های کوند رویتین لایه مخاطی محافظ روده کارآمدتر هستند. افزایش نسبت این باکتری‌ها در میکروبیوم معده می‌تواند سبب چاقی شود.



شکل ۱-۱۰. کاتابولیسم پروتئین‌ها، پلی ساکاریدها و لیپیدها منجر به تولید گلوکز، پیروات یا واسطه‌های چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) و در نهایت انرژی به شکل آدنوزین تری فسفات (ATP) و یا فرم احیاء شده نیکوتین آمید-آدنین دی نوکلئوتید (NADH) تبدیل می‌گردد. COA، کوآنزیم A.

برای تغلیظ متابولیت‌ها از محیط، از ناقل یا پروتئین‌های انتقالی غشایی اختصاصی استفاده کنند. متابولیت‌ها از طریق یک یا چند مسیر به یک واسطه عمومی معمول یعنی اسید پیرووویک (Pyruvic Acid) تبدیل می‌شوند. کربن‌های اسید پیرووویک ممکن است صرف تولید انرژی یا سنتز کربوهیدرات‌ها، اسیدهای آمینه، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک جدید، شوند.

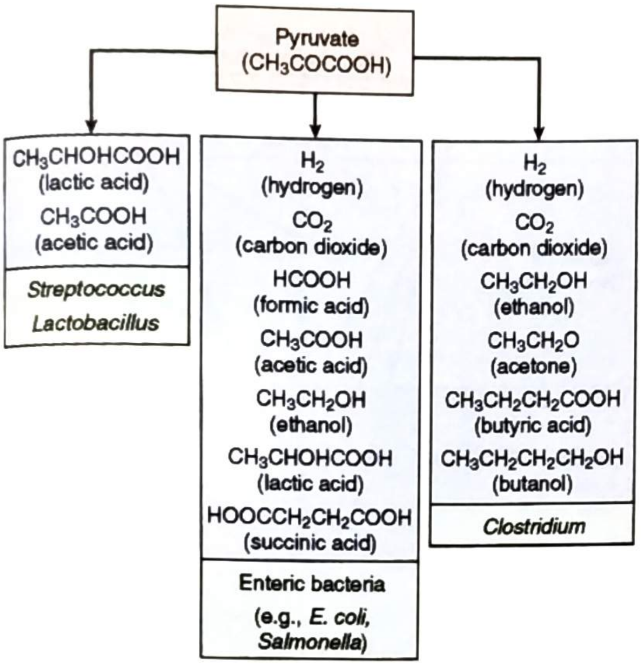
باکتری‌ها برای اینکه انرژی گلوکز به شکل گرما (برای سوختن) آزاد نشود، گلوکز را در مراحل مجزایی می‌شکنند و انرژی را به اشکال شیمیایی و الکتروشیمیایی قابل استفاده به خدمت می‌گیرند. انرژی شیمیایی به طور تیپیک به شکل فسفات انرژی بالای متصل در آدنوزین تری فسفات (ATP) یا گوانوزین تری فسفات (GTP) وجود دارد، در حالیکه انرژی الکتروشیمیایی از طریق احیاء (اضافه کردن الکترون‌ها به) نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NAD) به NADH یا احیاء فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (FAD) به FADH2 ذخیره می‌شود. NADH به وسیله یکسری واکنش‌های اکسیداسیون - احیاء در عرض غشاء سیتوپلاسمی به شکل گرادیانت‌های بالقوه شیمیایی (pH) و الکتریکی (Eh) تبدیل می‌شود. انرژی الکتروشیمیایی می‌تواند توسط ATP سنتاز برای به راه انداختن فسفوریلاسیون ADP به ATP و همچنین به راه انداختن موتور فلاژله و انتقال ملکول‌ها در عرض غشاء مورد استفاده قرار گیرد.

باکتری‌ها به منظور افزایش کارایی می‌توانند انرژی را از گلوگز توسط تخمیر، تنفس بی‌هوازی (هر دو این‌ها در غیاب اکسیژن رخ می‌دهد) یا تنفس هوازی تولید کنند. در تنفس هوازی تمام شش کربن گلوگز به CO_2، آب $[H_2O]$ و انرژی تبدیل می‌شود در حالیکه در تخمیر، ترکیبات دو و سه کربنی به عنوان محصولات نهایی تولید می‌شوند. برای بحث بیشتر در مورد متابولیسم به کتاب‌های مرجع بیوشیمی مراجعه کنید.

گلیکولیز و تخمیر

متداول‌ترین مسیر گلیکولیتیک یعنی مسیر امبدن - مایرهوف - پارناز (Embeden-Meyerhof-Parnas [EMP]) در هر دو شرایط هوازی و بی‌هوازی رخ می‌دهد. در این مسیر دو ملکول ATP به ازاء هر ملکول گلوکز، دو ملکول نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NADH) احیاءشده و دو ملکول پیرووات حاصل می‌شود.

تخمیر در غیاب اکسیژن اتفاق می‌افتد و اسید پیرووویک تولید شده از مسیر گلیکولیز بسته به گونه باکتری به فرآورده‌های نهایی متفاوتی تبدیل می‌شود. تعداد زیادی از باکتری‌ها براساس محصولات نهایی تخمیرشان شناسایی می‌شوند (شکل ۲-۱۰). علاوه بر اکسیژن از این ملکول‌های آلی به عنوان گیرنده الکترون برای تبدیل مجدد NADH که به NAD استفاده می‌شود. در مخمر متابولیسم تخمیری منجر به تبدیل پیرووات به اتانول به علاوه CO_2 می‌شود. تخمیر الکلی در باکتری‌ها رایج نیست و اغلب طی یک مرحله اسید پیرووویک را به اسید لاکتیک تبدیل می‌کنند. این فرایند مسئول تبدیل شیر به ماست و کلم به ترشی کلم می‌باشد. دیگر باکتری‌ها از روش‌های تخمیری پیچیده‌تری استفاده می‌کنند و اسیدها، الکل‌ها و گازهای متنوع تولید می‌کنند (که بسیاری از آن‌ها بوی بدی دارند). این فرآورده‌ها عامل طعم‌های مختلف پنیر و شراب‌ها و بوی مربوط به زخم و سایر عفونت‌ها هستند.



شکل ۲-۱۰. تخمیر پیروات توسط میکروارگانسیم‌های مختلف منجر به تولید محصولات نهایی مختلف می‌شود. آزمایشگاه‌های بالینی از این روش‌ها و محصولات نهایی برای شناسایی باکتری‌های مختلف استفاده می‌کنند.

تنفس هوازی

در حضور اکسیژن، اسیدپیروویک تولید شده از گلیکولیز و متابولسیم سایر سوبستراها ممکن است با استفاده از چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) به طور کامل به H_2O و CO_2 اکسید (سوختن کنترل شده) شود، که در نتیجه آن انرژی بیشتری تولید می‌شود. این روند با تولید استیل کوآنزیم A (استیل CoA)، آزاد شدن CO2 و همچنین تولید دو ملکول NADH از پیرووات آغاز می‌شود. دو کربن باقی مانده مشتق شده از پیرووات در فرم استیل کوآ به چرخه TCA وارد می‌شوند و با ملکول اگزالواستات (Oxaloacetate) ترکیب می‌شود و ملکول سیترات شش کربنه ساخته می‌شود. در طی یک مجموعه پشت سر هم واکنش‌های اکسیداتیو، سیترات دوباره به اگزالواستات تبدیل می‌گردد (چرخه). از نظر تئوری از هر ملکول پیرووات ۲ مول CO_2، ۳ مول NADH، ۱ مول فلاوین آدنین دی نوکلئوتید ($FADH_2$) و ۱ مول گوانوزین تری فسفات (GTP) حاصل می‌شود.

چرخه TCA به ارگانیسم اجازه می‌دهد که از هر مول گلوگز انرژی بیشتری نسبت به گلیکولیز (به تنهایی) تولید کند. علاوه بر GTP (معادل ATP) که بوسیله فسفوریلاسیون در سطح سوبسترا تولید می‌شود، NADH و $FADH_2$ نیز در زنجیره انتقال الکترون ATP تولید می‌کنند. در این زنجیره الکترون‌های حمل شونده توسط NADH (یا FADH) در طی یک سری مراحل پشت سر هم بین مجموعه‌هایی از جفت‌های دهنده- گیرنده (سیتوکروم‌ها) عبور می‌کنند و در نهایت به اکسیژن (تنفس هوازی (Aerobic Respiration)) در جهت تولید ۳ ملکول ATP به ازاء هر ملکول NADH و ۲ ملکول ATP به ازاء هر ملکول FADH2، منتقل می‌شوند. *در فرآیند تخمیر از هر ملکول گلوگز تنها ۲ عدد ATP تولید می‌شود در صورتی که در متابولیسم هوازی با چرخه TCA و زنجیره انتقال الکترون ۱۹ برابر (۳۸ ملکول ATP) انرژی بیشتری از ماده شروع کننده مشابه تولید می‌شود (و بوی بسیار کمتری دارد).*

علاوه بر کارآیی تولید ATP از گلوگز (و سایر کربوهیدرات‌ها) در چرخه TCA، این چرخه همچنین مسیری است که توسط آن کربن‌های مشتق شده از لیپیدها (Lipids) (به شکل استیل کوآ (Acetyl CoA)) ممکن است به سمت تولید انرژی یا تولید پیش سازهای بیوسنتتیک تغییر مسیر دهند. همچنین این سیکل دارای چندین مرحله می‌باشد که اسیدهای آمینه دآمینه شده (Deaminated Amino Acids) نیز می‌توانند وارد شوند. برای مثال از دآمیناسیون اسید گلوتامیک، α-کتوگلوتارات (α-ketoglutarate) و از دآمیناسیون اسید آسپارتیک اگزالواستات (Oxaloacetate) تولید می‌شود که هر دو آن‌ها واسطه‌های چرخه TCA هستند. بنابراین چرخه TCA عملکردهای زیر را انجام می‌دهد:

(۱) کارآمدترین مکانیسم جهت تولید ATP است.

(۲) به عنوان مسیر معمول نهایی برای تکمیل اکسیداسیون اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و کربوهیدرات‌ها عمل می‌کند.

(۳) واسطه‌های کلیدی (مانند α- کتوگلوتارات، پیرووات، اگزالواستات) را برای سنتز نهایی اسیدهای آمینه، لیپیدها، پورین‌ها و پیریمیدین‌ها تأمین می‌کند.

به خاطر دو عملکرد آخر، چرخه TCA چرخه آمفی‌بولیک (Amphibolic Cycle) نیز نامیده می‌شود (به این معنا که ممکن است در فعالیت‌های شکستن و سنتز ملکول‌ها شرکت کند).

زنجیره انتقال الکترون در غشـاء پلاسمایی باکتری‌ها قرار دارد و از سـیتوکروم‌ها، کینون‌ها و پروتئین‌های آهن - سولفور تشکیل شده اسـت. این زنجیره از الکترون‌های حاصل از NADH و FADH2 اسـتفاده می‌کند تا شـیب الکتروشـیمیایی پروتون انتقال غشایی تولید کند که ATP سنتاز و نیروهای انتقالی و فلاژله را به راه می‌اندازد.

تنفس بی‌هوازی

در طی تنفس بی‌هـوازی گیرنده‌های الکترونی نهایی دیگری به جای اکسیژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. ممکن اسـت نیترات به NH4، سولفات یا سولفور ملکولی به H_2S، CO2 بـه متان، یون فریک به یـون فروس، و فومارات به سوکسـینات تبدیل شود. در مقایسه با تنفس هوازی، ATP کمتری به ازاء هر NADH تولید می‌شود، زیرا اکسیداسیون - احیاء بالقوه برای این واکنش‌ها کم اسـت. این واکنش‌ها توسط باکتری‌های بی‌هوازی اختیاری موجود در مجرای GI و دیگر محیط‌های بی‌هوازی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مسیر پنتوز فسفات (Pentose Phosphate Pathway)

آخرین روش متابولیسـم گلوگز کـه در این جا بحث می‌شـود به عنوان مسیر پنتوز- فسـفات یا شنت هگزوز مونوفسفات (Hexose Monophosphate Shunt) شناخته می‌شـود. عملکرد این مسـیر تولید پیش سـازهای اسید نوکلئیک و فرم احیـای نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسـفات (NADPH) (فرم احیاء شـده) برای اسـتفاده در بیوسنتز می‌باشد.

متابولیسم باکتریایی انسان

فلـور نرمال بدن مواد مغذی خود را از بدن ما بدسـت می‌آورد، آنها را فرآوری کرده و سـپس محصولات خود را بـه درون یا خارج بـدن آزاد می‌نمایند. در معده، باکتری‌ها بسیاری از مواد مغذی خود را از غذای ما فراهم می‌کنند اما آنها همچنین می‌توانند پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌های خود را از آسترموکوسـی به دست بیاورند. آنها کربوهیدرات‌های پیچیده را فرآوری کرده و SCFAs را به عنوان محصولات تخمیر آزاد می‌کنند. این ملکول‌ها به راحتی جذب شـده و مـازاد آنها به چربی تبدیل می‌شـوند. برخی از اجزائ فلور نرمال کارآیی بیشـتری در این فرآیند نسبت به بقیه دارند و می‌توانند سـبب تحریک چاقی شوند. همچنین SCFAs پاسخ ایمنی و التهاب را تنظیم می‌کنند. باکتری‌ها همچنین صفـرا را متابولیـزه کرده و جـذب دوباره آن را تسـهیل می‌نمایند. سـایر متابولیت‌ها اثرات وسـیعی بر روی مغز، بدن و متابولیسـم و فعالیت دارو دارند. باکتری‌های پوست کراتین، روغن‌ها و سلول‌های مرده را در استراتوم کورنئوم لایه خارجی کاتابولیزه می‌نمایند. همینطور فلور نرمال سایر قسمت‌ها از متابولیت‌هایی که وجود دارند استفاده می‌کنند.

ژن‌های باکتریایی و بیان

ژنـوم باکتریایی مجموعه کلی از ژن‌هایی اسـت که باکتری آنها را هم بر روی کروموزوم خود و هم بر روی عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی خـود حمل می‌کنند. باکتری‌ها معمولا یک کپی از کروموزوم‌های خود دارند (بنابراین آن‌ها هاپلوئید (Haploid) هستند) در حالیکه یوکاریوت‌ها معمولا دو کپـی مجزا از هر کروموزوم دارند (بنابراین آن‌ها دیپلوئید (Diploid) هستند). از آنجا که باکتری‌ها فقط یک کروموزوم دارند تغییر در ژن باکتریایی (جهش) تأثیر بسیار مشخص‌تری روی سلول خواهد داشـت. علاوه بر این، ساختار کروموزوم باکتری‌ها به جای هیستون‌ها (Histones) توسط پلی آمین‌ها (Polyamines) مانند اسـپرمین (Spermine) و اسپرمیدین (Spermidine) نگهداری می‌شود.

عـلاوه بر ژن‌های پروتئین - سـاختار (سیسـترون‌ها [Cistrons]) کـه ژن‌های کدکننده می‌باشـند)، کروموزوم باکتریایی دارای ژن‌هایی برای ریبونوکلئیک اسـید (RNA) ریبوزومـی و انتقالی هسـتند. ژن‌هـای باکتریایی اغلب به صـورت گروهی در درون اوپرون‌ها یـا جزایر (مانند جزایر بیماریزایی) که دارای عملکرد مشابه یا هماهنگ‌کننده کنترل آنها اسـت، قرار دارند. اوپرون‌های با ژن‌های ساختاری زیاد پلی سیسترونیک (Polycistronic) هستند.

باکتری‌هـا همچنیـن ممکن اسـت حـاوی عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی مانند پلاسمیدها یا باکتریوفاژها (ویروس‌های باکتریایی) باشـند. این عناصر به کروموزوم باکتری وابسـته نمی‌باشـند و در اغلب موارد می‌توانند از سلولی به سلول دیگر منتقل شوند.

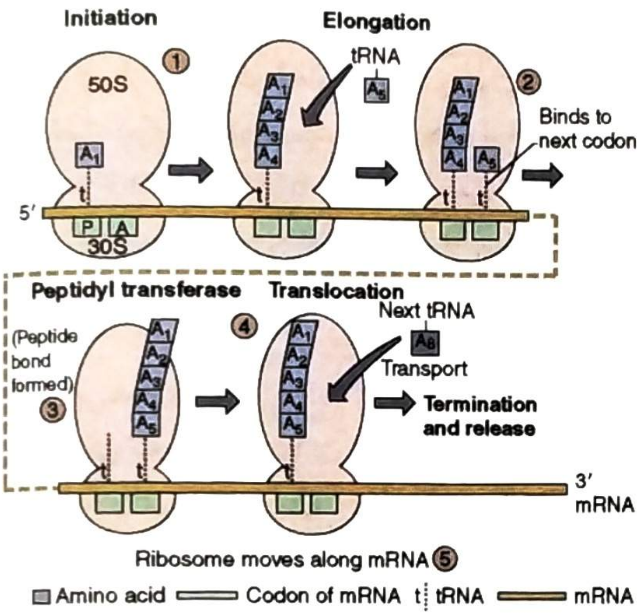
رونویسی (Transcription)

اطلاعاتی که روی حافظه ژنتیکی دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) حمل می‌شوند به RNA پیغامبر (mRNA) رونویسی می‌شوند که متعاقب آن به پروتئین ترجمه می‌گردند. سنتز RNA توسط یک آنزیم RNA پلیمراز وابسته به DNA (DNA-dependent RNA polymerase) صورت می‌گیرد. این روند زمانی آغاز می‌شود که فاکتور سیگما (Sigma Factor)، یک توالی خاص از نوکلئوتیدها را در DNA (پروموتر (Promoter)) شناسایی کند و به طور محکم به آن متصل شود. توالی‌های پروموتر درست قبل از نقطه شروع توالی کدکننده پروتئین روی DNA قرار دارند. فاکتورهای سیگما به این پروموترها وصل می‌شوند و امکان اتصال RNA پلیمراز (RNA Polymerase) را فراهم می‌کنند. برخی از باکتری‌ها فاکتورهای سیگمای متعددی کد می‌کنند که اجازه رونویسی گروهی از ژن‌ها را تحت شرایط خاص از قبیل شوک حرارتی (Heat Shock)، گرسنگی (Starvation)، متابولیسم خاص نیتروژن یا اسپورولاسیون (Sporulation) برعهده دارند.

زمانی که پلیمراز به مکان مناسب روی DNA متصل می‌شود سنتز RNA با اضافه شدن ریبونوکلئوتیدها به صورت پشت سر هم براساس مکمل بودن با توالی DNA پیش می‌رود. هنگامی که یک ژن کامل یا گروهی از ژن‌ها (اوپرون (Operon)) رونویسی شدند، RNA پلیمراز از DNA جدا می‌شود که این کار به واسطه سیگنال‌های موجود در DNA انجام می‌شود. RNA پلیمراز وابسته به DNA باکتریایی توسط ریفامپین (Rifampin) مهار می‌شود. ریفامپین آنتی بیوتیکی است که برای درمان سل به کار می‌رود.

ترجمه (Translation)

ترجمه روندی است که در آن رمز ژنتیکی (Genetic Code) در فرم mRNA به توالی‌های اسیدآمینه که سازنده پروتئین هستند تبدیل می‌شود (ترجمه می‌شود). هر کلمه اسید آمینه و علامت کد ژنتیکی، طی مجموعه‌ای از سه نوکلئوتید نوشته می‌شود و تحت عنوان کدون‌ها (Codons) شناخته می‌شود. مجموعه‌ای از ۶۴ کدون مختلف وجود دارد که ۲۰ اسید آمینه، به اضافه کدون‌های شروع و خاتمه، را کد می‌کنند. بعضی از اسیدهای آمینه توسط بیش از یک



شکل ۳-۱۰. سنتز پروتئین باکتریایی ۱، اتصال زیر واحد 30S به RNA پیامبر(mRNA) و tRNA حامل فرمیل متیونین (fMet-tRNA) در کدون آغازگر AUG. امکان تجمع ریبوزوم 70S را فراهم می‌آورد. fMet-tRNA به مکان پپتیدیل (P) متصل می‌شود. ۲، tRNA بعدی به کدون خود در مکان A متصل می‌شود و زنجیره پپتیدی در حال رشد را می‌پذیرد. ۳و۴، قبل از جابه جایی به مکان پپتیدیل. ۵، این فرایند تا زمان مواجهه با کدون پایانی ادامه یافته و سپس پروتئین رها می‌شود.

کدون سه تایی رمزدهی می‌شوند. این پدیده تحت عنوان *زوال رمز ژنتیکی* (Degeneracy of the Genetic Code) نامیده می‌شود و ممکن است در حفاظت از سلول در برابر جهش‌های کوچک در DNA یا mRNA نقش داشته باشد. هر ملکول tRNA حاوی سه توالی نوکلئوتیدی است که مکمل یکی از توالی‌های کدون است. این توالی tRNA آنتی کدون (Anticodon) نامیده می‌شود که اجازه می‌دهد جفت بازها روی mRNA به توالی کدون متصل شوند. به انتهای دیگر tRNA اسید آمینه ای متصل است که با جفت کدون–آنتی کدون خاص مطابقت دارد.

فرآیند سنتز پروتئین (شکل ۳-۱۰) با اتصال زیر واحد 30S ریبوزومی و tRNA آغازگر خاص برای فرمیل متیونین (Formyl Methionine[fMet]) در محل کدون متیونین (AUG) آغاز شده و کمپلکس شروع (Initiation Complex) تشکیل می‌شود. زیر واحد 50S ریبوزومی به کمپلکس شروع متصل می‌شود و سنتز mRNA شروع

می‌شود. ریبوزوم حاوی دو جایگاه اتصال برای tRNA به نام جایگاه A (آمینواسیل) و جایگاه P (پپتیدیل) است که هر کدام از آن‌ها امکان جفت شدن بازهای آلی میان tRNA متصل شده و توالی کدون موجود در mRNA را فراهم می‌کند. tRNA معادل با کدون دوم، جایگاه A را اشغال می‌کند. گروه آمینو از اسید آمینه متصل به جایگاه A یک پیوند پپتیدی با گروه کربوکسیل اسید آمینه موجود در جایگاه P طی یک واکنش به نام ترانس پپتیداسیون (Transpeptidation) ایجاد می‌کند. این روند موجب خالی شدن tRNA در جایگاه P می‌شود (tRNA آزاد) و این tRNA از ریبوزوم رها می‌شود. سپس ریبوزوم دقیقاً به اندازه سه نوکلئوتید بر روی mRNA جابجا می‌شود بدین ترتیب tRNA متصل به پپتید در حال سنتز به جایگاه P منتقل می‌شود و کدون بعدی در جایگاه A قرار می‌گیرد. tRNA شارژ شده مناسب به جایگاه A وارد می‌شود و این روند همین طور تکرار می‌شود. ترجمه تا زمانی ادامه می‌یابد که یکی از سه کدون خاتمه وارد جایگاه A شود، برای کدون‌های پایان tRNA معادل وجود ندارد. در این زمان پروتئین ساخته شده به درون سیتوپلاسم آزاد می‌شود و اجزای کمپلکس ترجمه ممکن است از هم جدا شوند یا ریبوزوم به کدون آغازگر بعدی متصل شود و پروتئین جدیدی تولید کنند. توانایی آمیختن در طول mRNA برای شروع سنتز یک پروتئین جدید از خصوصیات ریبوزوم 70S باکتریایی است، اما ریبوزوم 80S یوکاریوتی این ویژگی را ندارد. محتویات سلول‌های یوکاریوتی جهت سنتز پروتئین‌ها برای بعضی ویروس‌ها نیز ضروری است.

فرایند سنتز پروتئین توسط ریبوزوم 70S یک هدف مهم فعالیت ضدمیکروبی را ارائه می‌نماید. آمینوگلیکوزیدها (مانند استرپتومایسین و جنتامایسین) و تتراسایکلین‌ها از طریق اتصال به زیر واحد کوچکتر ریبوزوم فعالیت طبیعی ریبوزوم را مهار می‌کنند. همینطور، ماکرولیدها (مانند اریترومایسین) و لینکوزآمیدها (مانند کلیندامایسین) گروه‌هایی از آنتی بیوتیک‌ها هستند که از طریق اتصال به زیر واحد بزرگ ریبوزوم اثر خود را اعمال می‌نمایند. همچنین، پپتیدهای دارای فرمیل متیونین (مثلا -fMet leu-phe) در باکتری‌ها منحصر بفرد هستند، کموتاکتیک می‌باشند و نوتروفیل‌ها را به محل عفونت، جذب می‌نمایند.

کنترل بیان ژن

باکتری‌ها مکانیسم‌های پیشرفته ای دارند که به سرعت و بطور کارآمد با تغییرات و موانع محیط، خود را وفق می‌دهند. این مشخصه به آن‌ها این امکان را می‌دهد که بیان ژن‌های مربوط به ترکیبات ساختارهای چند جزئی و آنزیم‌ها از یک یا چند مسیر متابولیکی را هماهنگ و تنظیم نمایند. برای مثال تغییرات دما می‌تواند نشان دهنده ورود به میزبان انسانی و نیاز به یک سری تغییرات کلی در متابولیسم و تنظیم ژن‌های مهم برای انگل بودن و ویرولانس باشد. تعداد زیادی از ژن‌های باکتریایی توسط روش‌های مختلف و در سطوح مختلف کنترل می‌شوند.

پروموتورها و اوپراتورها توالی‌های DNA در ابتدای ژن یا اوپرون هستند که توسط فاکتورهای سیگما، پروتئین‌های فعال‌کننده و مهارکننده که بیان ژن یا اپرون را کنترل می‌کنند، شناسایی می‌شوند. از این رو همه ژن‌های کدشونده برای آنزیم‌های مسیری خاص می‌توانند به صورت هماهنگ با هم تنظیم شوند.

تنظیم همزمان تعداد زیادی از فرایندها در سطح کلی همچنین می‌تواند توسط ملکول‌های فعال کننده‌های کوچکی مانند آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) انجام شود. افزایش سطوح cAMP نشان دهنده سطوح پایین گلوکز و استفاده از مسیرهای متابولیک جایگزین می‌باشد. به طور مشابهی در طی فرایندی که کوئوروم سنسینگ (Quorum Sensing) نامیده می‌شود زمانی که تعداد کافی باکتری‌ها حضور دارند، غلظت ملکول برای هماهنگ کردن بیان ژن‌ها در جهت تولید کلونی در مقایسه با یک باکتری به تنهایی، کافی خواهد بود. مثلاً ساخت بیوفیلم توسط گونه‌های پسودوموناس زمانی شروع می‌شود که غلظت N-استیل هوموسرین لاکتون (N-acyl Homoserine Lactone (AHL)) زیاد شود و غلظت این ماده زمانی زیاد می‌شود که تعداد کافی از باکتری‌ها (یک سیگنال) وجود داشته باشند. فعال شدن بیوفیلم، تولید توکسین و اغلب رفتارهای ویرولانس در *استافیلوکوکوس اورئوس* در همراهی با افزایش غلظت یک پپتید حلقوی (Cyclic Peptide) است.

ژن‌های برخی مکانیسم‌های بیماریزایی در درون یک جزیره بیماریزایی تحت کنترل یک پروموتور منفرد شناسایی شده‌اند تا بیان آنها را هماهنگ نموده و مطمئن

شـود که همه پروتئین‌های ضروری برای ساختار و فرایند در زمان مورد نیاز تولید می‌شـوند. تعداد زیادی از ترکیبات سیسـتم ترشـحی تیپ III در اشریشـیاکلی، *سالمونلا* یا *یرسینیا* با هم، در یک جزیره بیماریزایی قرار گرفته‌اند.

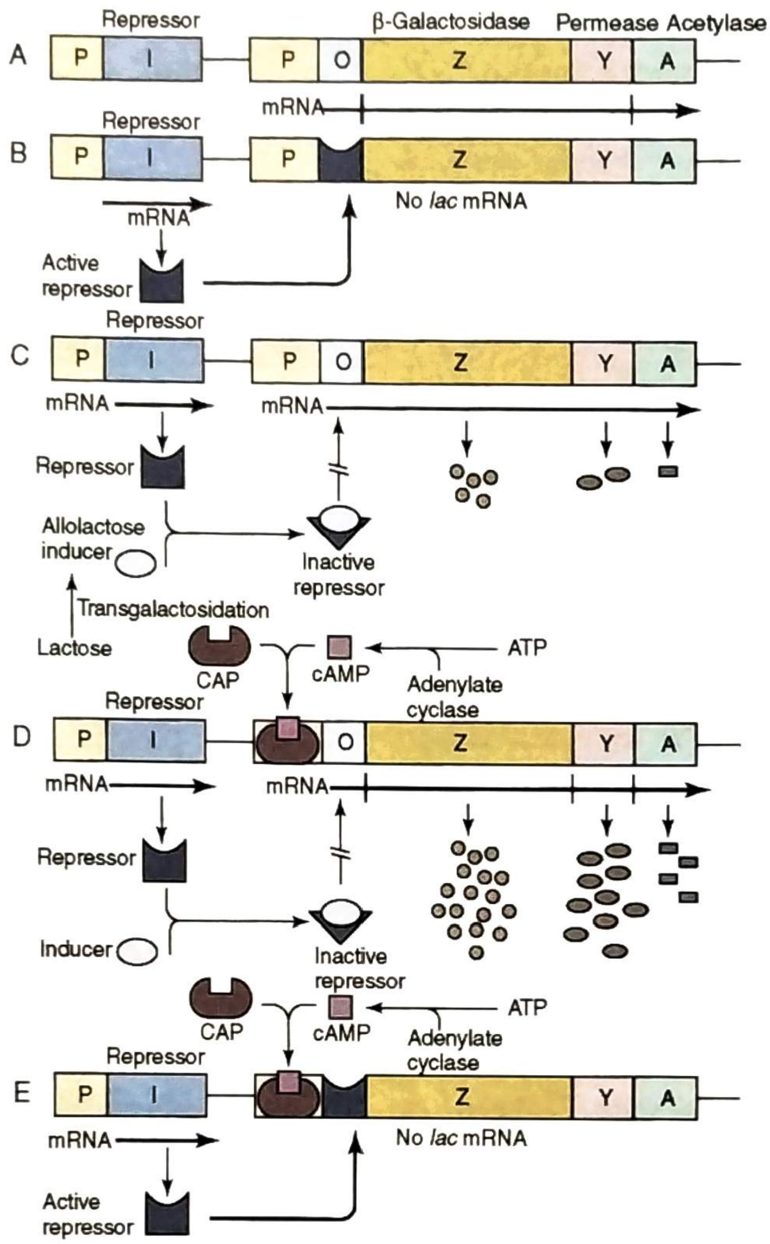
رونویسی همچنین می‌تواند توسط فرایند ترجمه کنترل شـود. بر خلاف یوکاریوت‌ها، فقدان غشـاء هسته ای در پروکاریوت‌ها اجازه اتصال ریبوزوم به mRNA، همزمان با رونویسـی mRNA از DNA را می‌دهد. موقعیت و سرعت حرکت ریبـوزوم در طول mRNA بر روی ایجاد لوپ‌هایی در mRNA و توانایی پلیمراز برای رونویسـی یک mRNA جدیـد، اثر می‌گذارد. این روند باعث کنترل بیان ژن در هر دو سطح رونویسی و ترجمه می‌شود.

آغاز رونویسی ممکن است تحت کنترل مثبت یا منفی قرار گیرد. ژن‌ها تحت کنترل منفی (Negative Control) بیان می‌شـوند مگر اینکه توسـط یک پروتئین سرکوبگر (Protein Repressor) مهار شوند. این پروتئین سرکوبگر از طریـق اتصال بـه توالی خاصی از DNA کـه اوپراتور (Operator) نـام دارد از بیان ژن جلوگیـری کرده و آغاز رونویسی توسط RNA پلیمراز در پروموتر را مختل می‌سازد. برعکـس، ژن‌هایی کـه تحت کنتـرل مثبـت (Positive Control) هستند رونویسـی نمی‌شوند مگر اینکه پروتئین تنظیم کننده‌ای به نام آپواندیوسر (Apoinducer) حضور داشته باشد. آپواندیوسـر به توالی خاصی از DNA متصل می‌شـود و از طریق مکانیسم ناشناخته‌ای به RNA پلیمراز در مراحل آغازین کمک می‌کند.

اوپرون‌ها می‌تواننـد قابل القـاء (Inducible) یا قابل سـرکوب (Repressible) باشـند. ورود سوبسترا (القاءگر (Inducer)) به درون محیط ممکن است سبب القاء اوپرون برای افزایـش بیان آنزیم‌های مورد نیاز برای متابولیسـم خود شـود. فراوانی محصـولات نهایی (کو-رپرسـورها (Co- repressors)) ممکن است با کاهش سنتز آنزیم‌های خودش به مسـیر سـیگنال دهد که باید متوقف شـده یا سرکوب گردد.

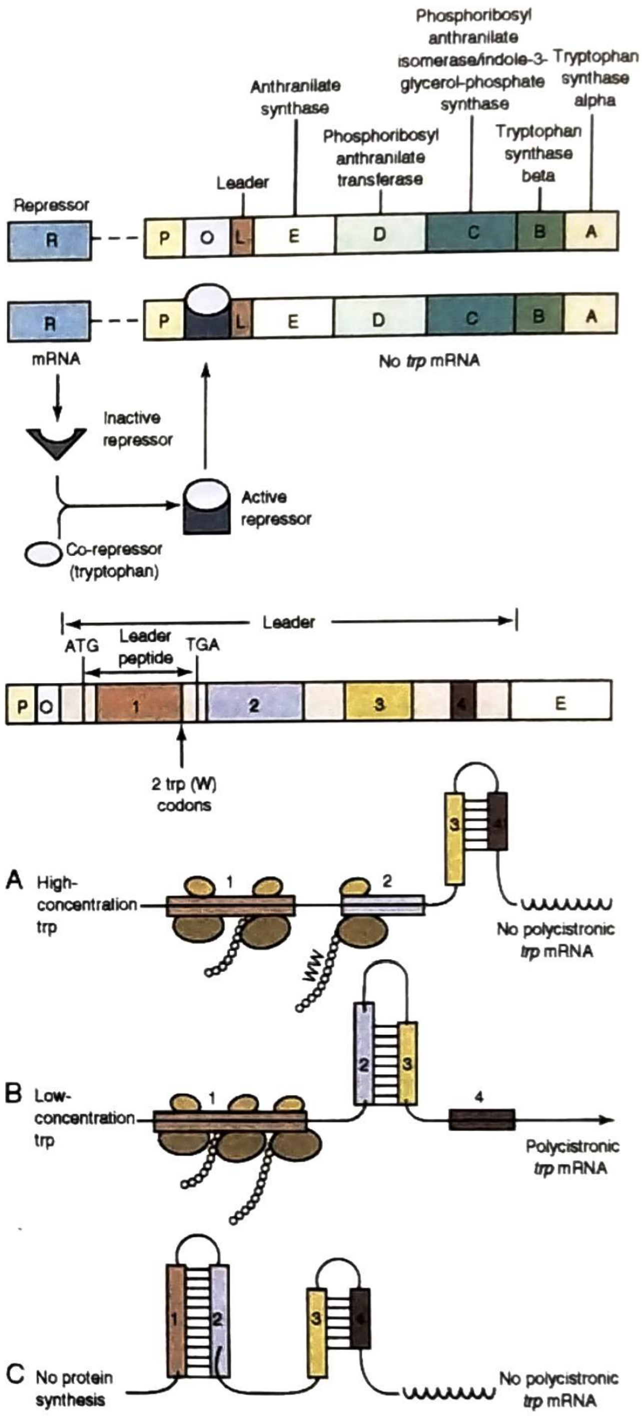
اوپرون Lac اشرشیاکلی حاوی تمام ژن‌های مورد نیاز برای متابولیسـم لاکتوز و همچنین مکانیسم‌های کنترلی برای خاموش شدن (حضور گلوکز) یا روشن شدن (در حضور گالاکتـوز یا یک القاءکننده) ایـن ژن‌ها در مواقع ضروری می‌باشد. اپرون Lac شامل یک توالی رپرسور (Repressor Sequence)، یـک توالی پروموتور (Promotor Sequence) و ژن‌های سـاختاری برای آنزیم بتا - گالاکتوزیداز، پرمئاز (Permease) و استیلاز (Acetylase) می‌باشد (شکل ۴-۱۰). باکتری‌ها معمولا از گلوگز (نه لاکتوز) استفاده می‌کنند. در فقدان لاکتوز، اوپرون از طریق اتصال پروتئین سـرکوبگر (Repressor Protein) بـه توالی اوپراتور (Operator) مهار می‌شـود و سبب ممانعت از عملکرد RNA پلیمراز می‌شود. با این وجـود، در فقدان گلوگز، اضافه کـردن لاکتوز این سـرکوب را معکوس می‌کند. همچنین بیان کامل اوپرون *lac* بـه یک مکانیسـم کنترل مثبت وابسـته به پروتئین (Protein-mediated) نیاز دارد. در اشریشیاکلی وقتی گلوکز در سلول کاهش می‌یابد cAMP افزایش می‌یابد تا استفاده از دیگر قندها را جهت متابولیسم پیش ببرد. اتصال cAMP به یک پروتئین به نام پروتئیـن کاتابولیت فعال کننده ژن ([Catabolite Gene- activator Protein [CAP) به آن امکان اتصـال به توالی خاصی از DNA موجود در پروموتر را می‌دهد. کمپلکس CAP-cAMP اتصال RNA پلیمراز را به پروموتور افزایش می‌دهد، بنابراین اجازه افزایش فراوانی آغاز رونویسی را می‌دهد.

اوپـرون تریپتوفـان (trp Operon) حـاوی ژن‌های ساختاری ضروری برای بیوسـنتز تریپتوفان است و تحت مکانیسم‌های کنترل رونویسـی دوگانه‌ای می‌باشد (شکل ۵-۱۰). اگرچه تریپتوفان برای سنتز پروتئین ضروری است ولی مقدار زیاد آن در سـلول می‌تواند سمی باشد بنابراین سنتز آن باید کنترل شود. در سطح DNA پروتئین سرکوبگر (Repressor protein) به وسیله افزایش غلظت درون سلولی تریپتوفان (Tryptophan) جهت جلوگیری از رونویسی فعال می‌شود. در سطح سـنتز پروتئین، ترجمه سریع یک پپتید آزمایشـی (test peptide) در ابتـدای mRNA در حضـور تریپتوفان سبب ایجاد حلقه دو رشته‌ای (Double-stranded Loop) در RNA می‌شـود کـه موجب خاتمه رونویسـی می‌شود. اگر سنتز پروتئین صورت نگیرد حلقه‌های مشابهی تشکیل می‌شود، یک شـرایطی که در آن سنتز تریپتوفان نیز نیاز نخواهد بود. این تنظیم سـنتز تریپتوفان در سـطح mRNA در یک فرایند که آن را کاهندگی (Attenuation) می‌نامند، سنتز mRNA قبل از کامل شدن خاتمه می‌یابد.



شـکل ۴-۱۰. A، اوپرون لاکتوز به عنوان یک RNAپیامبر (mRNA) پلی سیسـترونیک از پروموتر (P) رونویسـی می‌شـود و به سه پروتئین ترجمه می‌شـود: بتاگالاکتوزیداز (Z)، پرمئاز (Y) و اسـتیلاز (A). ژن *lac*I (*lac* I gene) پروتئین رپرسور (Repressor Protein) را کد می‌کند. B، اوپرون لاکتوز در غیاب القاءگر آلولاکتوز (Allolactose) رونویسـی نمی‌شـود زیرا رپرسـور با RNA پلیمراز در اتصال به جایگاه اوپراتور (O) رقابت می‌کند. C، رپرسـور با القاءگر واکنش می‌دهد و در این حالت به دلیل تغییر در رپرسـور، اوپراتور توسط آن شناسـایی نمی‌شـود بنابراین اوپرون *lac* در سطح پایین (Low Level) رونویسی می‌شـود. D، اشرشیاکلی در یک محیط فقیر در حضور لاکتوز به عنوان منبع کربن رشـد داده می‌شـود القاءگر و کمپلکس CAP-cAMP هر دو به پروموتر متصل می‌شـوند که به طور کامل روشـن می‌شـود و مقدار زیادی *lac* mRNA رونویسی و ترجمه می‌شود. E، رشد اشرشیاکلی در یک محیط فقیر و بدون لاکتوز منجر به اتصال کمپلکس CAP-cAMP به ناحیه پروموتر و اتصال رپرسور فعال به توالی اوپراتور می‌شود از آنجایی که هیچ القاءگری در دسترس نیسـت نتیجه این خواهد بود که اوپرون *lac* رونویسی نمی‌شود. ATP، آدنوزین‌تری فسفات؛ CAP، پروتئین کاتابولیک فعال کننده ژن؛ cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی.

بیان ترکیبات مربوط به مکانیسـم‌های بیماریزایی به طور همزمان از طریق یک اوپرون کنترل می‌شوند. عوامل ساده مانند دما، اسمولاریته، pH، مواد غذایی در دسترس یا غلظت ملکول‌های کوچک خاص (مانند اکسـیژن یا آهن) می‌توانند رونویسـی یک ژن یا گروهی از ژن‌ها را خاموش یا روشن کنند.



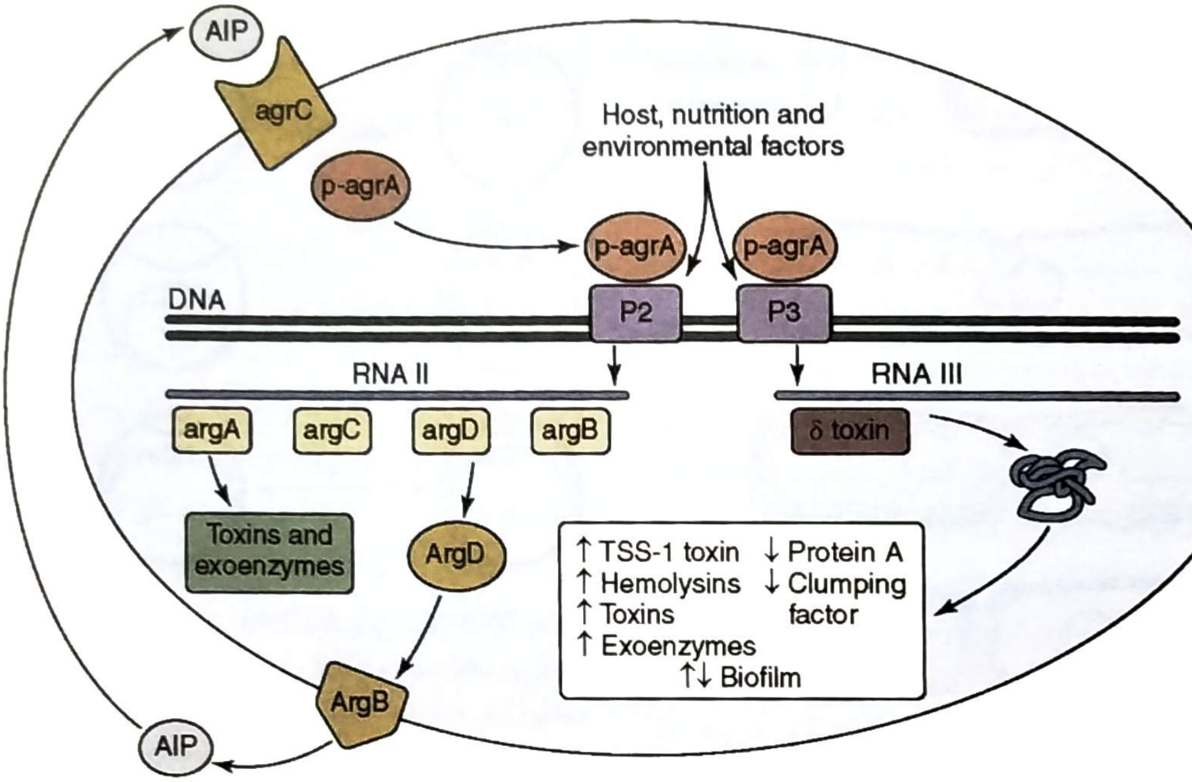
شـکل ۵-۱۰. تنظیـم اوپـرون تریپتوفـان (trp) **A**، اوپرون تریپتوفان پنج آنزیم لازم برای بیوسنتز تریپتوفان را کد می‌کند. اوپرون تریپتوفان تحت کنترل دوگانه‌ای قرار دارد. **B**، سـاخت پروتئین رپرسور غیرفعال بعد از اتصال آن به کورپرسور تریپتوفان تغییر می‌نماید. در نتیجه اتصال سربوکوبگر فعال (R) به اوپراتور (O) هر رونویسـی از trp mRNA توسط RNA پلیمراز جلوگیری می‌گردد. **C**، اوپرون تریپتوفان تحت کنترل مکانیسم کاهندگی - ضدخاتمه (Attenuation-antitermination) نیز قرار دارد. در بالا دست ژن‌های سـاختاری پروموتر (P)، اوپراتور و رهبر (L) قرار دارند که می‌توانند به صورت دو پپتید کوتاه رونویسـی شود که حاوی دو تریپتوفان (W) در نزدیک به انتهای آن است. mRNA رهبـر حاوی چهـار توالی تکراری (۱، ۲، ۳ و ۴) اسـت که این توالی‌ها می‌توانند با توجه به میزان تریپتوفان موجود در محیط، به صورت‌های مختلف با هم جفت شوند. هنگامی که غلظت بالایی از تریپتوفان در دسترس اسـت نواحی ۳ و ۴ از mRNA رهبر با یکدیگر جفت می‌شوند و ساختار سـنجاق سر خاتمه را تشکیل می‌دهند و اوپرونtrp رونویسی نمی‌شود. بنابراین در مقادیر اندک تریپتوفان یا فقدان تریپتوفان، ریبـوزوم در هنگام ترجمه توالی رهبر به خاطر در دسـترس نبودن تریپتوفـان در ناحیه ۱ باقی می‌ماند و نواحی ۲ و ۳ با هم جفت می‌شـوند و سـنجاق سـر ضد خاتمه را تشـکیل می‌دهند که منجر به رونویسی از ژن‌های trp می‌شـود. در نهایت نواحـی ۱:۲ و ۳:۴ می‌توانند با هم جفت شوند که باعث می‌شود رونویسی قبل از اولین ژن ساختاری trpE متوقف شود. A: آدنین، G: گوانین،T: تیمیدین.

ژن‌های تهاجمی *سـالمونلا* در داخل جزیره بیماریزایی توسـط اسـمولاریته بالا (High Smolarity) و اکسـیژن پاییـن (Low Oxygen) مانند شـرایط موجود در مجرای معده‌ای-روده‌ای یا وزیکول‌های اندوزومی درون ماکروفاژ روشن می‌شوند. اشریشیاکلی توسط یک افت دمایی، محیط بیرون را از روده میزبان تشخیص می‌دهد و ژن‌های اتصالی خود را غیرفعال می‌کند. سـطوح پایین آهن می‌تواند بیان همولیزین (Hemolysin) را در اشریشـیاکلی و توکسین را در *کورینـه باکتریوم* دیفتریه فعال کنـد که می‌تواند بالقوه باعث کشته شدن سـلول‌ها و فراهم شدن آهن شود. آهن متصل شـده و بعنوان کورپروسور برای توکسین دیفتری و اوپرون‌های کد کننـده پروتئین‌های جدا کننده آهن عمل می‌نماید.

کوئوروم سنسینگ (Quorum Sensing) بعنوان روشی بـرای تنظیم بیان فاکتورهای بیماریزایـی و تولید بیوفیلم توسط *اسـتافیلوکوکوس اورئوس و گونه‌های پسودوموناس* قبلا توضیح داده شده اسـت. یک مثال از کنترل همزمان ژن‌های ویرولانس اسـتافیکوکوس اورئوس بر پایه سرعت رشد، در دسـترس بودن متابولیت‌ها، و حضور کوئوروم در شکل ۶-۱۰ نشان داده شده است.

تکثیر DNA

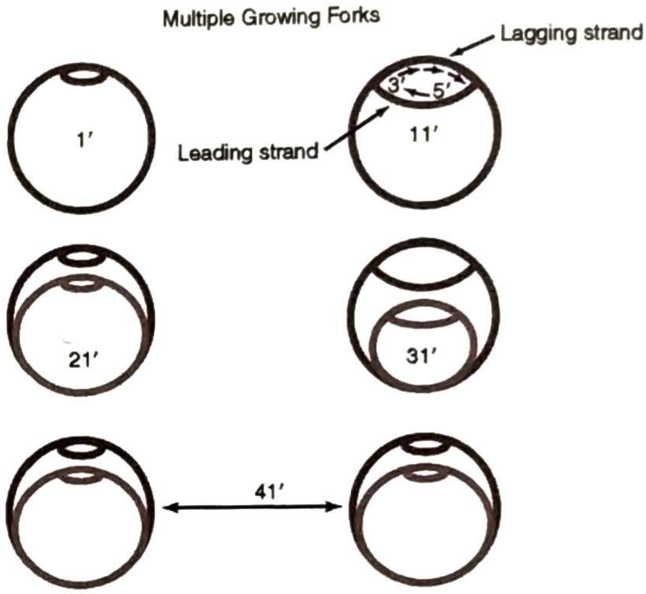
تکثیر ژنوم باکتریایی به وسـیله آبشاری از حوادث که مرتبط با میزان رشـد سـلول اسـت انجام می‌شود. تکثیر



شکل ۶-۱۰. کنترل ژن‌های ویرولانس در *استافیلوکوکوس اورئوس*. *استافیلوکوکوس اورئوس* بیان فاکتورهای بیماریزایی را هماهنگ می‌نماید تا یک باکتری منفرد یا یک باکتری در درون کلونی را وفق دهد که به وسیله محیط اطرافش تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد. وجود کلونی توسط سیستم کوئوروم سنسینگ که به وسیله اوپرون agr (تنظیم کننده ژن کمکی) کد می‌شود مشخص می‌گردد. پپتید خودالقاگر (AIP) به گیرنده AgrC متصل می‌گردد که AgrA را فسفریله می‌کند. PAgrA به پروموتورهای P2 روی اوپرون agr و P3 متصل می‌شود. RNA II پروتئین‌های Agr را کد می‌کند. AgrD توسط AgrB به درون AIP فرآوری می‌شود که سپس چرخه را کوتاه می‌نماید. RNA III توکسین (دلتا) را کد می‌نماید و RNA III و AgrA بصورت هماهنگ بیان بسیاری از فاکتورهای بیماریزایی را تنظیم می‌کنند. رونویسی از RNA II و RNA III نیز به وسیله سایر فاکتورها (میزان رشد، مواد مغذی، گونه‌های واکنشی اکسیژن) مرتبط با کلونیزاسیون و گسترش در میزبان تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

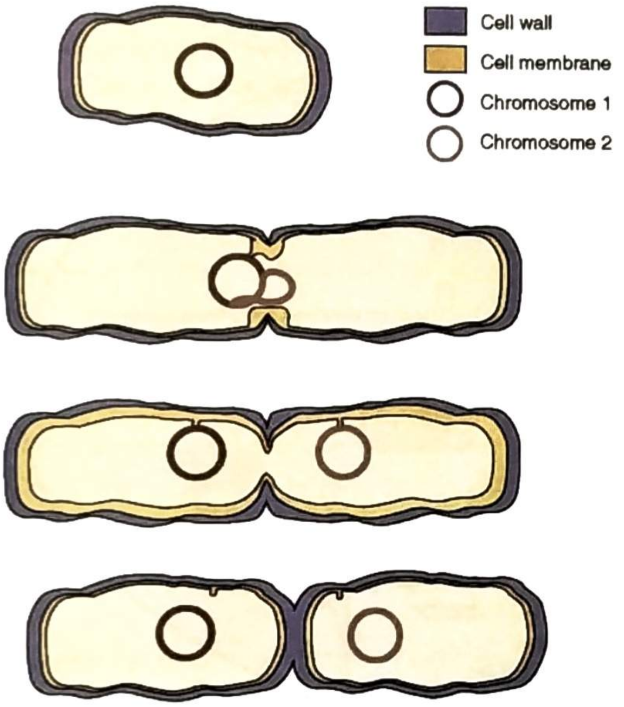
DNA باکتریایی در توالی خاصی از کروموزوم به نام *oriC* شروع می‌شود. فرایند تکثیر به آنزیم‌های زیادی نیاز دارد که شامل یک آنزیم (هلیکاز (Helicase)) جهت باز کردن دو رشته DNA به منظور در معرض گذاشتن DNA، یک آنزیم (پریماز (Primase)) برای سنتز پرایمرها به منظور شروع همانندسازی و آنزیم یا آنزیم‌هایی که یک کپی از DNA را سنتز می‌کنند (DNA پلیمرازهای وابسته به DNA (DNA-dependent DNA polymerases)) می‌باشند، اما این موارد زمانی رخ می‌دهد که یک توالی پرایمر اضافه شده و گسترش رشته فقط در جهت ۵َ به ۳َ انجام شود.

DNA جدید به صورت نیمه حفاظتی (Semiconservatively) سنتز می‌شود و از هر دو رشته DNA والد به عنوان الگو استفاده می‌گردد. سنتز DNA جدید در چنگال‌های در حال رشد (Growing Forks) انجام می‌شود و در هر دو جهت پیش می‌رود. یک رشته (رشته رهبر (Leading Strand)) در جهت ۵َ به ۳َ به طور پیوسته کپی می‌شود در حالیکه رشته دیگر (رشته پیرو (Lagging Strand)) با استفاده از پرایمرهای RNA به شکل تعداد زیادی از قطعات DNA سنتز می‌شود (قطعات اوکازاکی (Okazaki Fragments)). رشته پیرو باید در جهت ۵َ به ۳َ براساس الگو موجود گسترش یابد. سپس این قطعات توسط آنزیم DNA لیگاز (DNA Ligase) به همدیگر متصل می‌شوند (شکل ۷-۱۰). به منظور دقت بیشتر در تکثیر، DNA پلیمرازها دارای عملکرد تصحیح (Proofreading) می‌باشند که به آنزیم اجازه می‌دهد تأیید کند که نوکلئوتید مناسب وارد شده و هر خطاهایی که



شکل ۷-۱۰. همانندسازی DNA باکتریایی. سنتز DNA جدید در چنگال‌های رشد شروع می‌شود و از هر دو جهت ادامه می‌یابد. سنتز DNA در جهت ۵َ به ۳َ به طور پیوسته (رشته رهبر) یا در قطعاتی (رشته پیرو) انجام می‌شود. اگر فرض کنیم یک دوره کامل تکثیر ۴۰ دقیقه و هر شروع مجدد ۲۰ دقیقه زمان نیاز خواهد داشت بنابراین شروع سنتز DNA قبل از تقسیم سلولی خواهد بود. چنگال‌های در حال رشد متعددی ممکن است در سلول قبل از تشکیل سپتوم کامل و تقسیم سلولی به وجود آیند. سلول‌های دختری Born Pregnant هستند.

صورت گرفته را برطرف کند. در طی فاز تصاعدی رشد (Log-phase) در محیط غنی در بسیاری از موارد تکثیر کروموزومی قبل از تقسیم سلولی رخ می‌دهد. این فرایند یک سری از حباب‌های تو در تو از کروموزوم‌های دختری جدید تولید می‌کند که هر کدام همراه با چنگال‌های رشد متعلق به سنتز DNA جدید هستند. پلیمراز روی رشته DNA حرکت می‌کند و در هر یک از موقعیت‌ها، نوکلئوتید مناسب را (مکمل) قرار می‌دهد. همانندسازی زمانی کامل می‌شود که دو چنگال همانند سازی به اندازه ۱۸۰ درجه از مبداء دور شده باشند. در فرایند تکثیر DNA پیچش‌های زیادی در کروموزوم حلقوی ایجاد می‌شود که توسط توپوایزومرازها (Topoisomerases) (مانند گیراز (Gyrase)) برطرف می‌شوند. این آنزیم در DNA فراپیچش (Supercoil) ایجاد می‌کند. توپوایزومرازها برای باکتری ضروری هستند و هدف آنتی بیوتیک‌های فلورو کینولون می‌باشند.



شکل ۸-۱۰. تقسیم سلولی باکتریایی. تکثیر نیاز به توسعه دیواره سلولی و تکثیر کروموزوم و تشکیل سپتوم دارد. اتصال غشایی DNA هر رشته دختری را به درون سلول جدید می‌کشد.

رشد باکتریایی

تکثیر باکتریایی فرایندی هماهنگ است که در طی آن دو سلول دختر مشابه ایجاد می‌شود. برای اینکه رشد اتفاق بیافتد به متابولیت‌های کافی برای حمایت از سنتز اجزای باکتریایی و به ویژه نوکلئوتیدها جهت سنتز DNA نیاز است. یک آبشاری از رویدادهای تنظیمی (سنتز پروتئین‌های کلیدی و RNA) بسیار شبیه به یک شمارش معکوس مرکز فضایی کندی (Kennedy) برای آغاز چرخه تکثیر باید طبق برنامه‌ریزی رخ دهد. *بنابراین هنگامی که سنتز DNA آغاز می‌شود حتی اگر تمام مواد غذایی موجود در محیط را مصرف کنند DNA باید کامل شود.*

تکثیر کروموزوم در غشاء آغاز می‌شود و هر کروموزوم دختری به بخش متفاوتی در غشاء متصل می‌شود. سنتز *پپتیدوگلیکان و غشاء سلولی و تقسیم سلولی مرتبط با همدیگر می‌باشند طوری که ممانعت از سنتز پپتیدوگلیکان از تقسیم سلولی جلوگیری می‌کند.* همچنان که غشاء باکتری رشد می‌کند، کروموزوم‌های دختری از هم جدا می‌شوند. آغاز همانندسازی کروموزوم فرایند تقسیم سلولی

را آغاز می‌کند که توسط شروع تشکیل سپتوم بین دو سلول دختر قابل رؤیت است (شکل ۸-۱۰ و همچنین فصل ۹ را ببینید). شروع مجدد همانندسازی کروموزوم‌ها ممکن است حتی قبل از کامل شدن همانندسازی قبلی و یا تقسیم سلولی رخ دهد.

کاهش متابولیت‌ها (گرسنگی (Starvation)) و یا تولید فرآورده‌های فرعی سمی (مانند اتانول (Ethanol)) سبب تولید هشدار دهنده‌های (Alarmones) شیمیایی می‌شود که منجر به توقف سنتز می‌گردد ولی فرایند تخریبی همچنان ادامه می‌یابد. علی رغم اینکه سنتز DNA در چنین شرایطی اثر زیان‌آوری دارد ولی تکمیل همانندسازی همه کروموزوم‌ها ادامه می‌یابد. ریبوزوم‌ها تجزیه می‌شوند و پیش‌سازهای داکسی ریبونوکلئوتیدها و پپتیدوگلیکان و پروتئین‌ها نیز برای تهیه متابولیت‌ها تجزیه می‌شوند و سلول چروکیده می‌شود. ممکن است تشکیل سپتوم آغاز شود ولی تقسیم سلولی رخ ندهد. بسیاری از سلول‌ها می‌میرند. سیگنال‌های مشابهی ممکن است در گونه‌هایی که توانایی ایجاد اسپور را دارند فرآیند اسپورولاسیون (Sporulation) را شروع کنند (فصل ۹ را ببینید) برای برخی گونه‌های باکتریایی، گرسنگی سبب تحریک برداشت DNA بیگانه (ترانسفورماسیون) می‌شود که ممکن است روش‌های چالش زنده ماندن را کد نماید.

دینامیک‌های جمعیت

هنگامی که باکتری‌ها به محیط جدید اضافه می‌شوند قبل از شروع تکثیر به زمانی جهت تطابق با محیط جدید نیاز دارند (شکل ۹-۱۰) این فاصله زمانی، فاز تاخیری (Lag Phase) نامیده می شود. در طی فاز لگاریتمی یا تصاعدی (Logarithmic (log) or Expotential Phase) باکتری‌ها رشد می‌کنند و بنابر زمان دو برابر شدن (Doubling Time) خاص هر سویه باکتری و شرایط موجود تقسیم می‌شوند. تعداد باکتری‌ها تا 2^n افزایش خواهد یافت که n تعداد تقسیم‌هایی (دو برابر شدن) است که باکتری انجام داده است. متابولیت‌های موجود در کشت در نهایت تمام می‌شود یا یک ماده سمی در محیط تجمع می‌یابد که باعث توقف رشد باکتری‌ها می‌گردد و باکتری‌ها وارد فاز سکون (Stationary Phase) و به دنبال آن فاز مرگ (Death Phase) می‌شوند. در طی فاز مرگ برخی باکتری‌ها تقسیم شدن را متوقف می‌کنند، اما زنده باقی می‌مانند و اغلب به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس نیستند.

ژنتیک باکتریایی

جهش، ترمیم و نوترکیبی

تکثیر صحیح DNA برای حیات باکتری‌ها مهم است، ولی به هر حال اشتباهات و آسیب تصادفی به DNA رخ می‌دهد. علی رغم سیستم‌های ترمیم DNA کارآمد، امّا جهش‌ها و تغییرات DNA باز هم اتفاق می‌افتد. اغلب این جهش‌ها یا اثر اندکی روی باکتری‌ها دارند یا زیان‌آور هستند، اما بعضی از جهش‌ها ممکن است یک مزیت انتخابی جهت بقاء باکتری در تقابل با محیط، میزبان یا درمان آنتی بیوتیکی را به ارمغان آورند.

جهش‌ها و نتایج آن‌ها

جهش (Mutation) به معنی هرگونه تغییر در توالی باز DNA است. تغییر در یک باز می‌تواند منجر به ترانزیشن (Transition) شود که در آن یک پورین (Purine) با پورین دیگری یا یک پیریمیدین (Pyrimidine) با پیریمیدین دیگری تعویض می‌شود. حالت دیگری که ممکن است رخ دهد حالت ترانسورژن (Transversion) است که در آن به عنوان مثال یک پورین با یک پیریمیدین جایگزین می‌شود برعکس این حالت نیز امکان پذیر است. جهش خاموش (Silent Mutation) تغییری در سطح DNA است که منجر به هیچ نوع تغییر اسید آمینه در پروتئین کد شده نمی‌شود. از آنجایی که بیش از یک کدون ممکن است یک اسید آمینه را رمزدهی کنند این نوع از جهش رخ می‌دهد. جهش با معنی اشتباه (Missense Mutation) منجر به وارد شدن اسید آمینه متفاوت در پروتئین می‌شود، اما اگر این اسید آمینه جدید خصوصیاتی مشابه اسید آمینه قبلی داشته باشد ممکن است یک جهش محافظت شده (Conservative Mutation) باشد (مانند جایگزین شدن والین به جای آلانین). در جهش بی‌معنی (Nonsense Mutation) کدونی که یک اسیدآمینه را کد می‌کند به کدون خاتمه (Stop Codon) (مانند TAG [تیمیدین آدنین-

گوانین]) تبدیل می‌شود که باعث جدا شدن ریبوزوم از mRNA و به پایان رسیدن سنتز پروتئین قبل از تکمیل آن می‌شود. جهش‌های شرطی (Conditional Mutations) از قبیل جهش‌های حساس به دما (Temperature-sensitive Mutations) ممکن است منجر به جهش محافظت شده (Conservative Mutation) گردند که ساختار یا عملکرد یک پروتئین با اهمیت را در دماهای افزایش یافته تغییر می‌دهند.

بیشتر تغییرات چشم‌گیر زمانی رخ می‌دهد که بازهای متعددی درگیر شوند. ورود (Insertion) یا حذف (Deletion) چند باز به شرطی که تعداد آن ضریبی از ۳ نباشد منجر به جهش تغییر قالب (Frameshift Mutation) می‌شود. در نتیجه آن تغییر قالب خواندن (Reading Frame) رخ می‌دهد که معمولاً منجر به تولید پپتید فاقد کارآیی (Useless Peptide) و کوتاه سازی پیش از موعد پروتئین می‌گردد. جهش‌های خنثی (Null Mutations) که عملکرد ژن را کاملاً از بین می‌برند و به دنبال الحاق گسترده (Extensive Insertion)، حذف (Deletion) یا نوآرایی عمده ساختار کروموزومی (Gross Rearrangement of the Chromosome Structure) به وجود می‌آیند. ورود توالی‌های بلند DNA (چندین هزار جفت) توسط نوترکیبی (Recombination)، به وسیله جابجایی (Transposition) یا در طی مهندسی ژنتیک می‌توانند بواسطه جدا نمودن قسمت‌هایی از ژن و غیر فعال شدن ژن، منجر به جهش‌های خنثی شوند.

تعداد زیادی از جهش‌ها به طور خود به خود در طبیعت رخ می‌دهد (مثلاً در اثر اشتباهات پلیمراز)، با این وجود، عوامل فیزیکی و شیمیایی نیز می‌توانند جهش‌ها را القاء کنند. از جمله عوامل فیزیکی که باعث القاء جهش در باکتری‌ها می‌شوند عبارتند از: گرما که باعث دآمیناسیون نوکلئوتیدها (Deamination of Nucleotides) می‌شود، اشعه ماوراء بنفش که سبب تشکیل دایمر پیریمیدین (Pyrimidine Dimer) می‌شود و اشعه یونیزاسیون (Ionizing Radiation) مانند اشعه‌های ایکس (X-rays) که رادیکال‌های هیدروکسیل بسیار فعال (very Reactive Hydroxyl Radicals) تولید کرده که ممکن است منجر به باز شدن حلقه باز آلی یا شکستن یک یا دو رشته در DNA گردند.

موتاژن‌های شیمیایی (Chemical Mutagens) را می‌توان در سه گروه دسته‌بندی کرد: آنالوگ‌های نوکلئوتید-باز (Nucleotide-base Analogues) باعث جفت شدن اشتباه و خطاهای فراوان در تکثیر DNA می‌شوند. برای مثال ورود ۵-برمواوراسیل (5-bromouracil) به جای تیمیدین در DNA اجازه می‌دهد باز به جای آدنین با گوانین (Guanine) جفت شود و در نتیجه منجر به تغییر جفت باز T-A به جفت باز G-C می‌گردد. موتاژن‌های تغییر قالب (Frameshift Mutagens) نظیر ملکول‌های چند حلقه ای مسطح مانند اتیدیوم بروماید (Ethidium Bromide) یا مشتقات آکریدین (Acridine Derivatives) در بین بازها وارد می‌شوند (یا جا می‌گیرند) و در نتیجه آن‌ها در دو رشته مارپیچی، توده ایجاد می‌کنند. این عوامل فاصله میان جفت بازها را افزایش می‌دهند در نتیجه سبب اضافه یا حذف شدن یک باز و ایجاد اشتباهات فراوان در طی تکثیر DNA می‌شوند. مواد شیمیایی فعال‌کننده DNA (DNA-reactive Chemicals) به طور مستقیم روی DNA عمل می‌کنند و ساختار شیمیایی باز را تغییر می‌دهند. این مواد شامل اسید نیترو (Nitrous Acid [HNO_2]) و عوامل آلکیله کننده (Alkylating Agents) مانند نیتروزو گوانیدین (Nitrosoguanidine) و اتیل متان سولفونات (Ethyl Methane Sulfonate) که می‌توانند گروه‌های اتیل (ethyl) یا متیل (methyl) را به حلقه‌های بازها در DNA اضافه کنند، می‌باشند. بازهای تغییر یافته ممکن است به طور غیر طبیعی جفت شوند یا اصلا جفت نشوند. این آسیب ممکن است همچنین باعث جدا شدن باز از اسکلت DNA شود.

مکانیسم‌های ترمیم DNA (Repair Mechanisms of DNA)

تعدادی مکانیسم‌های ترمیم در باکتری‌ها وجود دارند که آسیب‌های وارده به DNA را به حداقل می‌رسانند. این مکانیسم‌ها را می‌توان به پنج گروه زیر تقسیم کرد:

(۱) ترمیم مستقیم DNA (Direct DNA Repair) در واقع برداشت آنزیمی (Enzymatic Removal) آسیب ایجاد شده از قبیل دایمرهای پیریمیدین یا بازهای آلکیله شده می‌باشد.

(۲) ترمیم برشی (Excision Repair) روشی است که

در طی آن قطعه DNA آسیب دیده برش داده می‌شود و به دنبال آن سنتز رشته DNA جدید صورت می‌پذیرد. دو نوع از مکانیسم‌های ترمیم برشی شامل عمومی (Generalized) و اختصاصی (Specialized) وجود دارد.

(۳) نوترکیبی یا ترمیم پس از تکثیر (Recombination or Postrepliation Repair) روشی است که در آن بخش اشتباه یا آسیب دیده DNA با توالی‌های مشابه یا همانند که ممکن است در طی تکثیر ارائه شده باشند یا روی DNA خارج کروموزومی وجود داشته باشند جایگزین می‌شود.

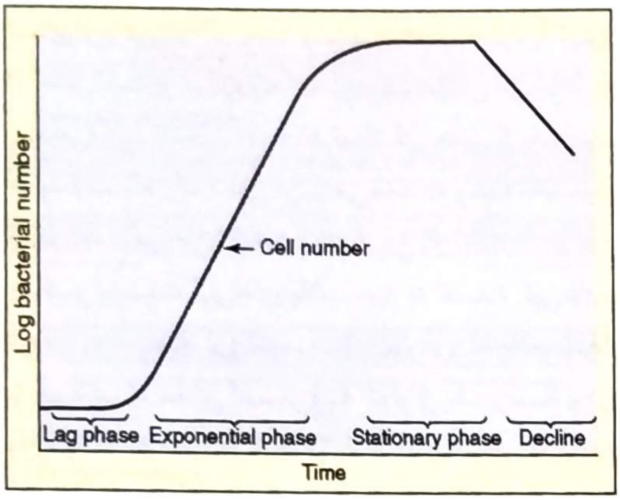
(۴) پاسخ SOS (SOS Respose) روشی است که در آن تعداد زیادی از ژن‌ها (تقریبا ۱۵ ژن) پس از آسیب به DNA یا اختلال در تکثیر DNA القاء می‌شوند تا نوترکیبی یا ترمیم مستعد خطا را پیش ببرند.

(۵) ترمیم مستعد خطا (Erorr-prone Repair) آخرین راه نجات سلول باکتری قبل از مرگش می‌باشد. در این روش زمانی که یک الگوی DNA (DNA Template) برای انجام ترمیم دقیق در دسترس نیست فضاهای خالی با توالی تصادفی (Random Sequence) پر می‌شوند.

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated proteins (CRISPR/Cas) و سیستم‌های مشابه، کروموزوم باکتریایی را در برابر ورود باکتریوفاژها و پلاسمیدهای بیگانه محافظت می‌کند. سیستم CRISPR توالی‌هایی را مهیا می‌کند که به توالی‌های مشابه در DNA خارجی هیبرید شده و سپس Cas آن DNA را می‌شکند. این مکانیسم برای تهیه اصلاح کننده ژن مورد هدف - توالی با هدف درمان جایگزینی ژن و اصلاح استفاده می‌شود.

تبادل ژن (Gene Exchange) در سلول‌های پروکاریوتی

تعداد زیادی از باکتری‌ها به خصوص تعداد زیادی از گونه‌های باکتریایی بیماریزا دارای DNA ناهمگونی می‌باشند. تبادل DNA بین سلول‌ها امکان تبادل ژن‌ها و خصوصیت آن‌ها را بین باکتری‌ها فراهم می‌کند، بنابراین سویه‌های جدیدی از باکتری تولید می‌شوند. این تبادل ممکن است برای باکتری گیرنده مفید باشد بخصوص اگر DNA تبادل شده مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها را رمزدهی



شکل ۹-۱۰. فازهای رشد باکتریایی. با تلقیح باکتری‌های فاز سکون آغاز می‌شود.

کند. DNA منتقل شده می‌تواند وارد کروموزوم گیرنده شود یا به عنوان یک جزء خارج کروموزومی (پلاسمید) یا ویروس باکتریایی (باکتریوفاژ) در سلول باکتریایی باقی مانده و به عنوان واحد تکثیر شونده مستقل به سلول‌های دختری وارد شود.

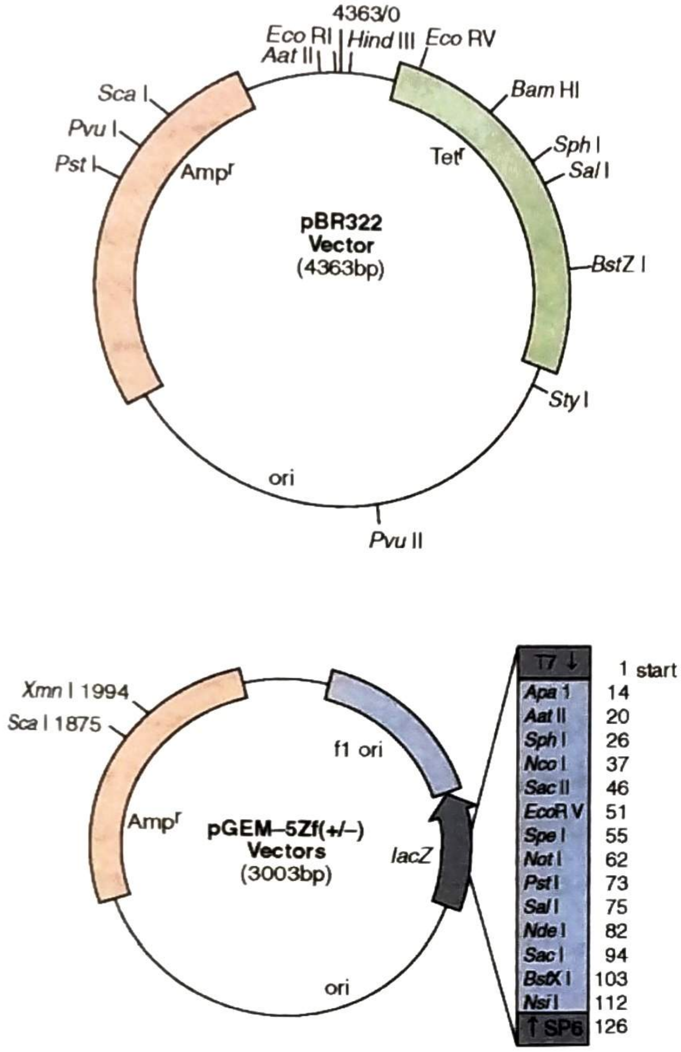
پلاسمیدها (Plasmids) اجزای ژنتیکی کوچکی هستند که مستقل از کروموزم باکتریایی تکثیر می‌یابند. اغلب پلاسمیدها ملکول‌های DNA حلقوی و دو رشته ای (Circular Double-stranded DNA Molecules) هستند و اندازه آن‌ها از ۱۵۰۰ تا ۴۰۰۰۰۰ جفت باز متغیر است. با این وجود *بورلیا بورگدورفری* (*Borrelia burgdorferi*) عامل اصلی بیماری لایم و *بورلیا هرمسی* (*Borrelia hermsii*) در میان تمام یوباکتری‌ها منحصر به فرد می‌باشند زیرا دارای پلاسمیدهای خطی (Linear Plasmids) می‌باشند. پلاسمیدها، همانند DNA کروموزومی باکتری‌ها، می‌توانند به طور خود به خود تکثیر پیدا کنند و به همین دلیل تحت عنوان رپلیکون‌ها (Replicons) نامیده می‌شوند. برخی از پلاسمیدها مانند پلاسمید F اشریشیاکلی (*E. coli* F Plasmid) اپی زوم (Episomes) می‌باشند به این معنی که می‌توانند وارد کروموزوم میزبان شوند.

پلاسمیدها اطلاعات ژنتیکی را حمل می‌کنند که ممکن است ضروری نباشند، ولی می‌توانند مزیت‌هایی برای باکتری فراهم کنند. به عنوان مثال پلاسمیدها ممکن است مکانیسم‌های ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی، باکتریوسین‌ها (Bacteriocins)، توکسین‌ها، شاخص‌های ویرولانس و

سایر ژن‌هایی را که سبب رشد منحصر به فرد باکتری در مقابل سایر میکروب‌ها یا در درون میزبان می‌شوند را رمزدهی کنند (شکل ۱۰-۱۰). تعداد کپی‌هایی از پلاسمید که به وسیله یک سلول تولید می‌شوند به وسیله پلاسمید خاصی مشخص می‌شود. تعداد کپی (Copy Number) بیانگر نسبت کپی‌های پلاسمید به تعداد کپی‌های کروموزوم است. این نسبت در مواردی که پلاسمیدها بزرگ باشند ممکن است به کمتر از یک برسد و در مواردی که پلاسمیدها کوچکتر باشند به بیشتر از ۵۰ برسد.

پلاسمیدهای بزرگ (۲۰ تا ۱۲۰ کیلو باز (kb)) مانند فاکتور F باروری (Fertility Factor F) که در اشریشیاکلی وجود دارد یا فاکتور انتقال مقاومت (۸۰ کیلو باز) (Resistance Transfer Factor) برای انتقال از یک باکتری به باکتری دیگر از فرایندی به نام کونژوگاسیون (Conjugation) استفاده می‌کنند (مبحث کونژوگاسیون را در قسمت‌های بعدی همین فصل ببینید). این پلاسمیدهای کونژوگه تمام فاکتورهای لازم جهت انتقال خودشان را رمزدهی می‌کنند. سایر پلاسمیدها برای ورود به سلول‌های باکتریایی دیگر از روش‌های دیگری به غیر از کونژوگاسیون از قبیل ترانس داکشن (Transduction) و ترانس فورماسیون (Transformation) استفاده می‌کنند. این اصطلاحات در قسمت‌های بعدی این فصل بحث می‌شوند.

باکتریوفاژها (Bacteriophages) ویروس‌های باکتریایی هستند که ژنوم DNA یا RNA دارند و اغلب توسط یک پوشش پروتئینی محافظت می‌شوند. این عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی می‌توانند در خارج از سلول میزبان نیز زنده بمانند و از سلولی به سلول دیگر منتقل شوند. باکتریوفاژها سلول‌های باکتریایی را آلوده می‌کنند و می‌توانند در تعداد زیاد تکثیر شده و سبب از بین رفتن باکتری شوند (عفونت لیتیک (Lytic Infection)) یا در مواردی می‌توانند وارد ژنوم میزبان شوند (Integrate) بدون اینکه سلول میزبان را بکشند (عفونت لیزوژنیک (Lysogenic State)) مانند باکتریوفاژ لامبدا اشریشیاکلی (*E. coli* Bacteriophage Lambda). بعضی از باکتریوفاژهای لیزوژنیک ژن‌های توکسین را حمل می‌کنند (مانند کورینه فاژ بتا (Corynephage Beta) که ژن توکسین



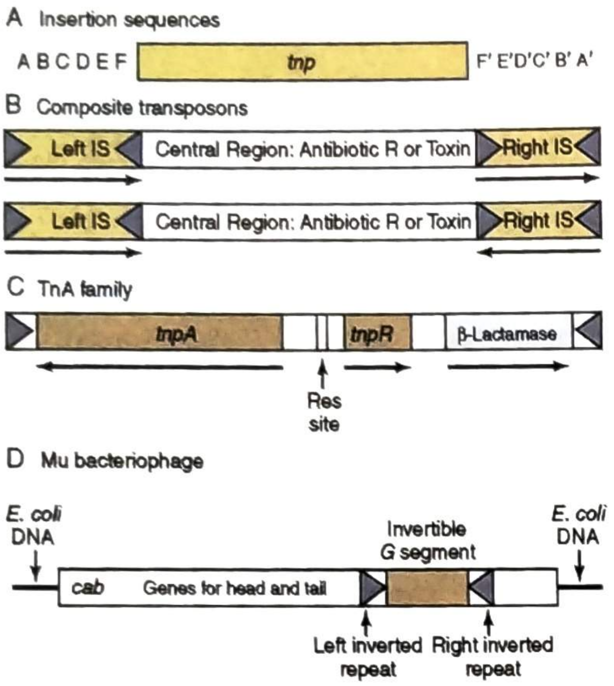
شکل ۱۰-۱۰. پلاسمیدها. پلاسمید pBR322 یکی از پلاسمیدهایی است که برای کلونینگ DNA استفاده می‌شود. این پلاسمید مقاومت به آمپی سیلین (Amp) و تتراسیکلین (Tet) را کد می‌کند و دارای یک محل آغاز همانندسازی (Ori) می‌باشد. جایگاه چندگانه کلونینگ موجود در پلاسمید pGEM-5Zf (+/-) مکان‌های متفاوتی جهت تأثیر آنزیم‌های محدودکننده برای ورود DNA به ژن بتاگالاکتوزیدار (LacZ) را فراهم می‌کند. این DNA توسط پروموترهای باکتریوفاژ وارد می‌شود و امکان بیان مستقیم mRNA توالی کلون شده را فراهم می‌کند.

دیفتری (Diphtheria Toxin) را حمل می‌کند). باکتریوفاژ لامبدا تا زمانی که پروتئین سرکوبگر (Repressor Protein) تولید می‌شود و از جدا شدن فاژ به منظور تکثیر و خارج شدن از سلول جلوگیری می‌کند، لیزوژنیک باقی می‌ماند. آسیب به DNA سلول میزبان توسط اشعه یا به روش‌های دیگری، یا عدم توانایی سلول برای تولید پروتئین رپرسور در واقع سیگنالی است که نشان دهنده این می‌باشد که سلول میزبان ناسالم بوده و بیش از این دیگر مکان مناسبی

برای بارگذاری آزاد (Freeloading) نیست.

ترانسپوزون‌ها (Transposons) (ژن‌های جهنده (Jumping Genes)) عناصر ژنتیکی متحرک (Mobile Genetic Elements) هستند (شکل ۱۱-۱۰) که می‌توانند DNA را در میان یک سلول از یک مکان به مکان دیگر، یا بین ملکول‌های مختلف DNA (مانند پلاسمید به پلاسمید یا پلاسمید به کروموزوم) منتقل کنند. ترانسپوزون‌ها در یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها وجود دارند. ساده‌ترین ترانسپوزون‌ها توالی‌های الحاقی (Insertion Sequences) نام دارند و طول آنها از ۱۵۰ تا ۱۵۰۰ جفت باز متغیر بوده و حاوی توالی‌های تکراری معکوس از ۱۵ تا ۴۰ جفت باز در دو انتها و حداقل اطلاعات لازم جهت انتقال خود می‌باشند (مانند ژن کدکننده ترانسپوزاز (Transposase)). ترانس پوزون‌های مرکب (Complex Transposons) ژن‌های دیگری مانند ژن‌های ایجاد کننده مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌ها را حمل می‌کنند. گاهی اوقات ترانسپوزون‌ها وارد ژن می‌شوند و آن ژن‌ها را غیر فعال می‌کنند. اگر این ورود و غیرفعال‌سازی در ژنی رخ دهد که یک پروتئین ضروری را کد می‌کند، سلول می‌میرد.

برخی از باکتری‌های بیماریزا برای اینکه بیان سیستم فاکتورهای ویرولانس را هماهنگ کنند از مکانیسم مشابه ترانسپوزون (Transposone-like Mechanism) استفاده می‌کنند. ژن‌های مورد نیاز برای این فعالیت ممکن است با هم در جایگاهی به نام جزیره بیماریزایی یا ویرولانس (Pathogenicity or Virulance Island) گروه بندی شوند که توسط توالی‌های متحرک شبه ترانسپوزون (Transposon-like Mobile Elements) احاطه شده‌اند و امکان جابجایی در میان کروموزوم و انتقال به سایر باکتری‌ها را برای آن‌ها فراهم می‌کنند. کل واحد ژنتیکی می‌تواند تحت تأثیر محرک‌های محیطی (مانند pH، دما، تماس با سطح سلول میزبان) قرار گیرد که به عنوان یک راه جهت هماهنگ کردن بیان فرایند پیچیده می‌باشد. به عنوان مثال جزیره SPI-1 سالمونلا (SPI-1 island of *Salmonella*) توسط سیگنال‌های محیطی (مانند pH) فعال می‌شود تا ۲۵ ژن برای سیستم ترشحی تیپ III را بیان کند که به سلول اجازه ورود به سلول‌های غیر فاگوسیتی را می‌دهد.



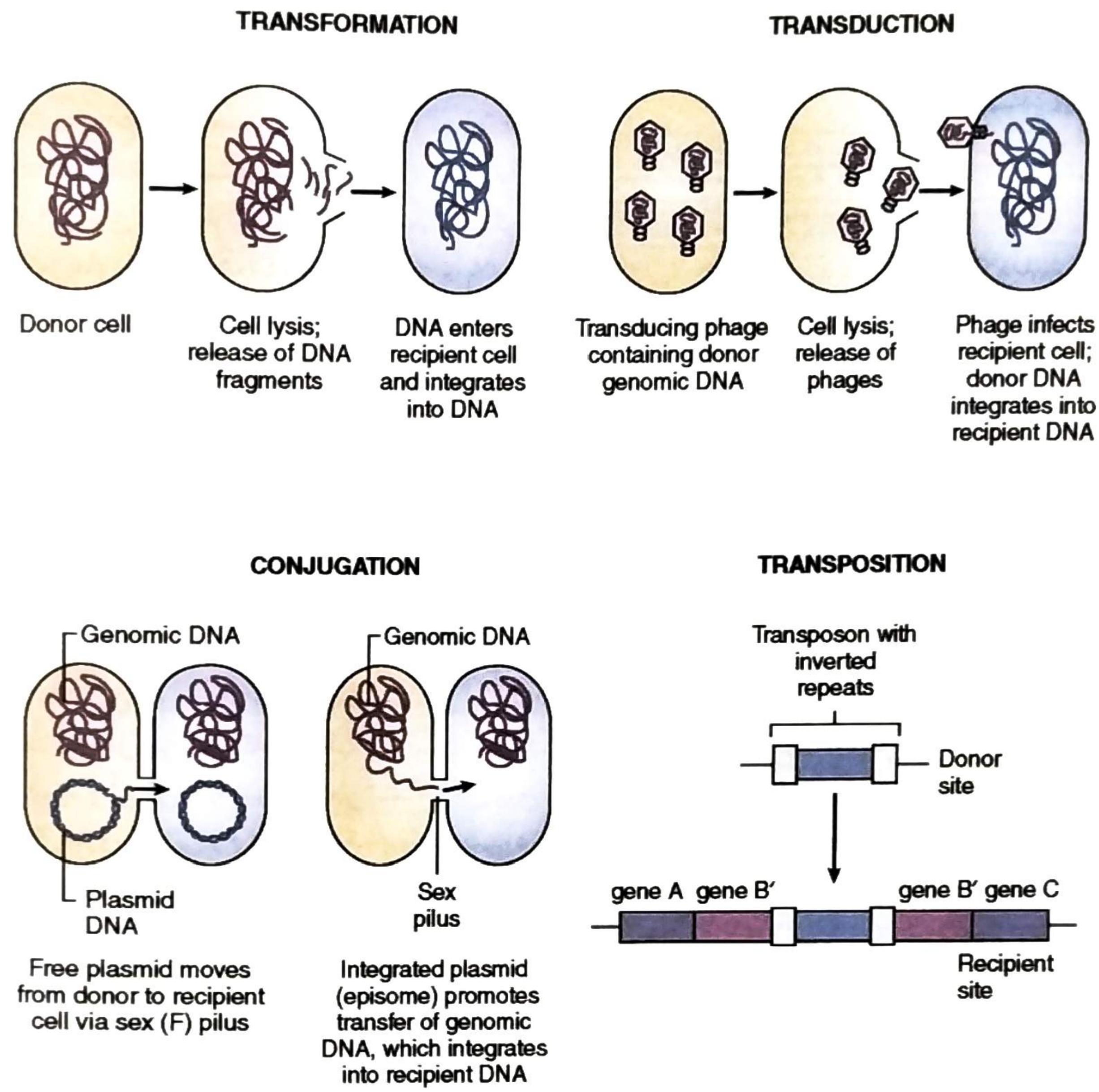
شکل ۱۱-۱۰. ترانسپوزون‌ها. **A**، توالی‌های الحاقی (Insertion Sequences) فقط یک ترانسپوزاز (tnp) را کد می‌کنند و دارای تکرارهای معکوس (از ۱۵ تا ۴۰ جفت باز) در هر دو انتها می‌باشند. **B**، ترانسپوزون‌های مرکب (Composite Transposons) حاوی یک منطقه مرکزی کد کننده مقاومت آنتی بیوتیکی یا توکسین می‌باشند و در دو انتهای آن توالی‌های الحاقی (IS) که می‌تواند به صورت توالی‌های مستقیما تکراری یا معکوس باشند، قرار گرفته است. **C**، Tn3 یکی از اعضای خانواده ترانسپوزون TnA (TnA Transposon Family) می‌باشد. ناحیه مرکزی آن سه ژن را رمزدهی می‌کنند: ترانسپوزاز (tnpA)، رزولواز (tnpR) و بتا لاکتاماز (β-lactamase) که مقاومت نسبت به آمپی سیلین را رمزدهی می‌کند. جایگاه تفکیک پذیری (Resolution Site (Res Site)) در طی فرایند جابجایی تکثیری (Replicative Transposition Process) به کار گرفته می‌شود. این ناحیه مرکزی به وسیله تکرارهای مستقیم ۳۸ جفت باز روی هر دو انتها قرار گرفته است. **D**، ترانسپوزون وابسته به فاژ (Phage-associated Transposon) به وسیله باکتریوفاژ mu (Bacteriophage mu) الگوبرداری می‌شود.

مکانیسم‌های تبادل ژنتیکی بین سلول‌ها

تبادل ماده ژنتیکی بین سلول‌های باکتریایی ممکن است به وسیله یکی از سه مکانیسم زیر رخ دهد (شکل ۱۲-۱۰).

(۱) ترانسفورماسیون (Transfomation) که یک جذب فعال یا وارد شدن DNA خارجی یا بیگانه می‌باشد.

(۲) کونژوگاسیون (Conjugation) که یک جفت



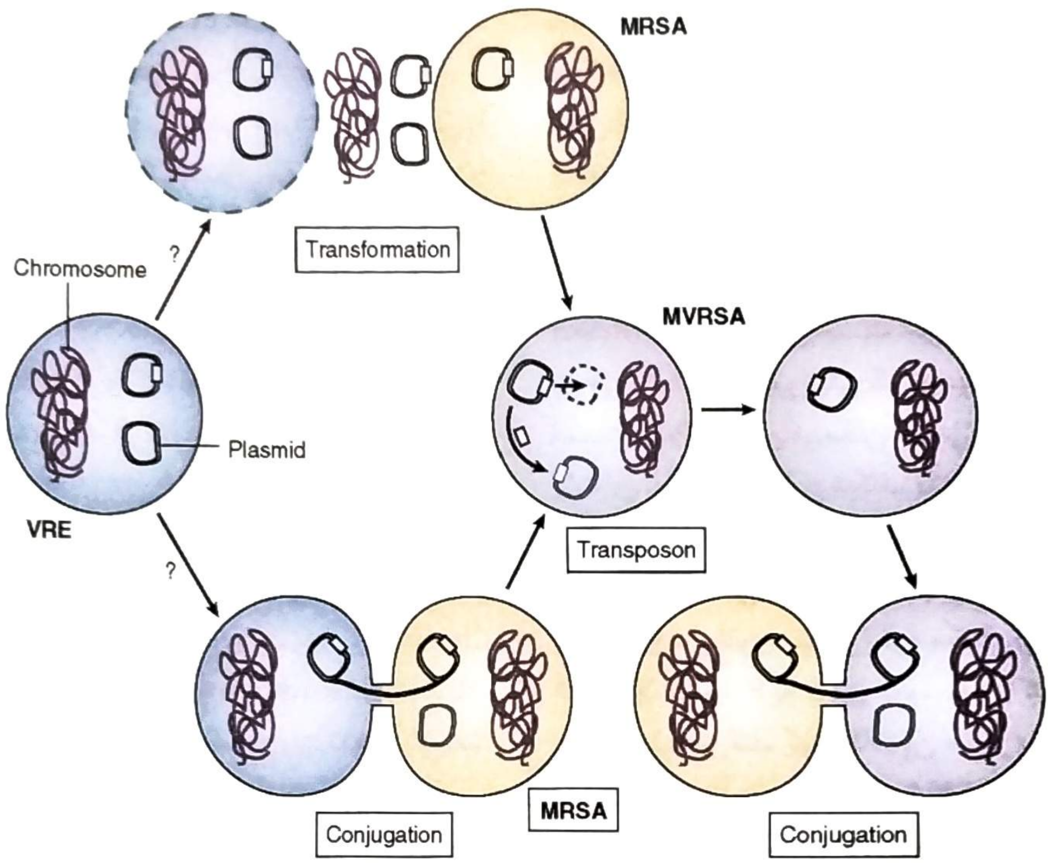
شکل ۱۲-۱۰. مکانیسم انتقال ژنتیکی باکتری.

گیری یا تبادل شبه جنسی اطلاعات ژنتیکی از یک باکتری (دهنده (Donor)) به باکتری دیگر (گیرنده (Recipient)) می‌باشد.

(۳) ترانس داکشن (Transduction) که در آن انتقال اطلاعات ژنتیکی از یک باکتری به باکتری دیگر توسط باکتریوفاژ (Bacteriophage) انجام می‌شود. در داخل یک سلول ترانسپوزون (Transposon) می‌تواند در میان ملکول‌های DNA متفاوتی (مثلا پلاسمید به پلاسمید یا پلاسمید به کروموزوم) جابجا شود. چند تا از این مکانیسم‌ها در به وجود آمدن *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به ونکومایسین نقش دارند (شکل ۱۳-۱۰ و کادر ۲-۱۰)

ترانسفورماسیون (Transformation)

ترانسفورماسیون فرایندی است که در طی آن باکتری‌ها قطعات DNA آزاد را جذب می‌کنند و آن‌ها را به درون ژنوم‌های خود وارد می‌نماید. ترانسفورماسیون اولین مکانیسم انتقال ژنتیکی بود که در باکتری‌ها کشف شد. گریفیت (Griffith) در سال ۱۹۲۸ مشاهده کرد که ویرولانس پنوموکوکوس‌ها به دلیل کپسول پلی ساکاریدی بوده و عصاره‌های باکتری‌های کپسول‌دار تولید کننده کلونی‌های صاف می‌تواند این ویژگی را به باکتری‌های بدون کپسول که به طور طبیعی بصورت کلونی هایی با لبه‌های خشن به نظر می‌رسند، منتقل نمایند. مطالعات گریفیت منجر به این شد که مک لود (MacLeod) و



شکل ۱۳-۱۰. مکانیسم‌های ژنتیکی ایجاد *استافیلوکوکوس اورئوس‌های* مقاوم به متی سیلین و ونکومایسین [MRSA و MVRSA]. **انتروکوکوس مقاوم به ونکومایسین** ((Vancomycin Resistant Enterococcus (VRE)) (رنگ آبی) حاوی پلاسمیدهایی با مقاومت **آنتی بیوتیکی چندگانه** و فاکتورهای ویرولانس می‌باشد. در طی عفونت همزمان، استافیلوکوکوس اورئوس مقام به متی سیلین **(MRSA)** ممکن است **پلاسمید مقاومت انتروکوکوسی** (Enterococcal Resistance Plasmid (e-plasmid)) را از طریق ترانسفورماسیون **(Transformation)** (بعد از تخریب سلول انتروکوکوسی و رهایی DNA آن‌ها) و یا به احتمال قوی‌تر توسط کونژوگاسیون (Conjugation) بدست آورد. **ترانسپوزون** موجود در e-Plasmid که حاوی ژن مقاومت به ونکومایسین (Vancomycin) است از این پلاسمید خارج شده و وارد **پلاسمید مقاومت آنتی بیوتیکی چندگانه** متعلق به MRSA می‌شود. پلاسمید جدید به آسانی از طریق کونژوگاسیون (Conjugation) وارد سایر باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس می‌شود.

کادر ۲-۱۰ . پیدایش استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به ونکومایسین به وسیله دستکاری‌های ژنتیکی متعدد

تا همین اواخر ونکومایسین آخرین داروی مناسب برای **سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (وابسته به پنی‌سیلین** مانند استافیلوکوکوس اورئوس **مقاوم به متی‌سیلین** [MRSA] بود. استافیلوکوکوس اورئوس در **عفونت مخلوط** با انتروکوکوس فکالیس ژن مقاومت **به ونکومایسین** را دریافت کرده است (شکل ۱۰-۱۰). **ژن مقاومت به ونکومایسین** در درون یک **ترانسپوزون (Tn1546on)** بر روی یک پلاسمید کونژوگه چندمقاومتی **حمل می‌شود.** این پلاسمید احتمالاً از طریق **کونژوگاسیون بین انتروکوکوس فکالیس** و استافیلوکوکوس اورئوس منتقل **می‌گردد.** در روشی دیگر پس از لیز شدن انتروکوکوس **فکالیس**، باکتری استافیلوکوکوس اورئوس DNA را از طریق **ترانس داکشن** کسب نموده و به وسیله DNA جدید **ترانسفورم** می‌شود. سپس ترانسپوزون از پلاسمید *انتروکوکوس فکالیس* خارج شده و با پلاسمید چندمقاومتی استافیلوکوکوس اورئوس نوترکیب و الحاق می‌گردد و DNA انتروکوکوس فکالیس تخریب می‌شود. در نتیجه پلاسمید حاصله استافیلوکوکوس اورئوس مقاومت در برابر بتالاکتام‌ها، ونکومایسین، تری متوپریم و آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین/ کانامایسین/توبرامایسین و ضدعفونی‌کننده‌های آمونیوم چهارظرفیتی را رمزدهی می‌کند و می‌تواند این مقاومت را از طریق **کونژوگاسیون** به سایر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس منتقل نماید (برای اطلاعات بیشتر به Weigel در فهرست آخر فصل مراجعه کنید).

مک کارتی (MacCarty) حدود ۱۵ سال بعد DNA را به عنوان عامل ترانسفورماسیون معرفی کنند.

گونه‌های خاصی به طور طبیعی قادرند DNA خارجی را برداشت کنند (این گونه‌ها، گونه‌های مستعد (Competent) نامیده می‌شوند) که شامل هموفیلوس آنفلوآنزا (*Haemophilus influenzae*)، استرپتوکوکوس پنومونیه (*Streptococcus pneumoniae*)، گونه‌های باسیلوس (*Bacillus* species) و گونه‌های نایسریا (*Neisseria* species) می‌باشند. در انتهای مرحله رشد لگاریتمی (End of Logarithmic Growth) این شایستگی (Competence) در آن‌ها ایجاد می‌شود. اشریشیاکلی و اکثر باکتری‌های دیگر توانایی طبیعی برداشت DNA را نشان نمی‌دهند و از روش‌های شیمیایی (Chemical Methods) یا الکتروپوریشن (Electroporation) (با استفاده از جریان‌های ولتاژ بالا) جهت تسهیل وارد نمودن پلاسمید یا سایر ملکول‌های DNA به آنها استفاده می‌شود.

کونژوگاسیون (Conjugation)

کونژوگاسیون منجر به انتقال یک طرفه DNA از یک سلول دهنده (یا مذکر (Male)) به یک سلول گیرنده (یا مؤنث (Female)) از طریق پیلی جنسی (Sex Pilus) می‌شود. کونژوگاسیون در اغلب یوباکتری‌ها (البته نه همه آن‌ها) معمولاً بین اعضای گونه‌های یکسان یا نزدیک به هم رخ می‌دهد ولی ثابت شده است که می‌تواند بین پروکاریوت‌ها و سلول‌های گیاهان، جانوران و قارچ‌ها نیز رخ دهد.

نوع جفت گیری (جنس) سلول بستگی به حضور (مذکر) یا عدم حضور (مؤنث) پلاسمید کونژوگه مانند پلاسمید F (F Plasmid) اشریشیاکلی دارد. پلاسمید F بعنوان کونژوگیتیو (Conjugative) نامیده می‌شود زیرا تمام ژن‌های لازم جهت انتقال خودش شامل توانایی تولید پیلی جنسی و آغاز سنتز DNA در مبداء انتقال (*OriT*) پلاسمید را دارا می‌باشد. پیلی جنسی نوعی سیستم ترشحی تیپ IV اختصاصی است. وقتی که باکتری دهنده پلاسمید F خود را منتقل کرد، گیرندگان به سلول‌های مذکر $F+$ (Male F+) تبدیل می‌شوند. اگر یک قطعه از DNA کروموزومی وارد پلاسمید شود یک پلاسمید F پرایم (F Prime (F΄) Plasmid) ایجاد می‌شود. زمانی که به سلول گیرنده منتقل می‌شود این قطعه را نیز به سلول گیرنده منتقل می‌کند و آن را به سلول مذکر F΄ (F΄ Male) تبدیل می‌کند. اگر توالی پلاسمید F وارد کروموزوم باکتری شود سلول به Hfr (نوترکیبی با فرکانس بالا (High Frequency Recombination)) تبدیل می‌شود.

DNA که توسط کونژوگاسیون انتقال داده می‌شود یک مارپیچ دو رشته‌ای نیست بلکه یک ملکول تک رشته‌ای (Single-Stranded) می‌باشد. جابجایی DNA هنگامی رخ می‌دهد که یک پروتئینی که توسط پلاسمید کد شده است، متعاقب برش در مکان خاصی در oriT، بخش تک رشته‌ای را ایجاد کند. این شکاف تکثیر به صورت حلقه دوار (Rolling Circle) را آغاز می‌کند و رشته خطی حاصله وارد سلول گیرنده می‌شود. DNA تک رشته‌ای منتقل شده در سلول گیرنده حلقوی شده و رشته مکمل آن سنتز می‌شود. انتقال پلاسمید F به درون کروموزوم باکتری یک سلول Hfr را تولید می‌کند. کونژوگاسیون منجر به انتقال قسمتی از توالی پلاسمید و بخشی از DNA کروموزوم باکتریایی می‌شود. به دلیل اتصال سست بین دو باکتری جفت‌گیری کننده انتقال معمولاً به طور کامل صورت نمی‌گیرد و تنها قطعات کروموزومی که در مجاور پلاسمید F وارد شده، هستند منتقل می‌شوند. از ایجاد یک وقفه مصنوعی در جفت گیری بین یک Hfr و یک F^- برای تهیه یک نقشه ژنتیکی DNA کروموزومی اشریشیاکلی استفاده می‌شود. در چنین نقشه‌هایی موقعیت هر ژن بصورت دقیقه (براساس ۱۰۰ دقیقه زمان برای انتقال کامل ژنوم در ۳۷ درجه سانتی‌گراد) بر طبق زمان ورود آن به داخل سلول گیرنده نسبت به یک جایگاه ثابت، عنوان می‌شود.

ترانس داکشن (Transduction)

انتقال ژنتیکی توسط ترانس داکشن به واسطه ویروس‌های باکتریایی (باکتریوفاژها) صورت می‌گیرد که برای این منظور قطعات DNA برداشته می‌شود و درون ذرات باکتریوفاژ، بسته‌بندی می‌شود. DNA در سلول‌های آلوده شده رها می‌شود و به ژنوم‌های باکتریایی متصل می‌شود. اگر فاژهای مورد نظر ژن‌های خاصی را منتقل کنند (معمولاً ژن‌های مجاور مکان ورودشان در ژنوم) ترانس داکشن اختصاصی (Specialized) نامیده می‌شود و اگر به دلیل ورود تصادفی DNA میزبان به درون کپسید

فاژ، انتخاب توالی‌ها به صورت تصادفی باشد ترانس داکشن عمومی (Generalized) نامیده می‌شود. برای مثال فاژ P1 (P1 Phage) اشریشیاکلی، نوکلئازی را رمزدهی می‌کند که DNA کروموزومی اشریشیاکلی را تجزیه می‌کند. درصد کمی از ذرات فاژها، قطعات DNA را به درون کپسیدهای خود وارد می‌کنند. DNA دارای کپسول به جای DNA فاژی، به سلول میزبان جدید تزریق می‌شود و می‌تواند با DNA هومولوگ میزبان نوترکیبی (Recombine) انجام دهد. ذرات ترانس داکشن عمومی در تعیین نقشه ژنتیکی (Genetic Mapping) کروموزوم‌های باکتریایی بسیار ارزشمند هستند. دو ژن نزدیک به هم در درون کروموزوم باکتریایی وجود دارند که به احتمال زیاد آنها در قطعه مشابهی از DNA بطور همزمان ترانس داکشن خواهند شد.

نوترکیبی

ورود DNA خارج کروموزومی (بیگانه) به درون کروموزوم از طریق نوترکیبی صورت می‌گیرد. دو نوع نوترکیبی وجود دارد: مشابه (Homologous) و غیر مشابه (Nonhomologous). نوترکیبی هومولوگ (قانونی) (Homologous (Legitimate) Recombination) میان توالی‌های کاملا وابسته DNA رخ می‌دهد و معمولا یک توالی جایگزین توالی دیگری می‌شود. این فرایند به تعدادی از آنزیم‌های تولید شده توسط ژن‌های rec (rec Genes) (در اشرشیاکلی) نیاز دارد. نوترکیبی غیرهمولوگ (غیر قانونی) (Nonhomologous Illegitimate Recombination) بین توالی‌های غیر مشابه DNA رخ می‌دهد و معمولاً الحاق‌ها (Insertions) یا حذف‌ها (Deletions) یا هر دو را ایجاد می‌کند. این فرایند معمولاً به آنزیم‌های نوترکیبی اختصاصی (و بعضی اوقات جایگاه اختصاصی (Site-specific)) از قبیل بسیاری از آنزیم‌های تولید شونده توسط ترانسپوزون‌ها و باکتریوفاژهای لیزوژنیک نیازمند است.

مهندسی ژنتیک

در مهندسی ژنتیک که به عنوان تکنولوژی DNA نوترکیب نیز شناخته می‌شود از تکنیک‌ها و ابزارهایی توسط مهندسان علم ژنتیک باکتریایی جهت خالص سازی، تکثیر، تغییر و بیان توالی‌های ژنی خاص استفاده می‌شود. استفاده از مهندسی ژنتیک و کلونینگ سبب تحول بزرگی در بیولوژی و پزشکی شده است. اجزای اصلی مهندسی ژنتیک عبارتند از:

(۱) ناقلین کلونینگ و بیان (Coloning and Expression Vectors) که می‌توانند برای تحویل توالی‌های DNA به درون باکتری گیرنده و تکثیر توالی‌های مورد نظر استفاده شوند،

(۲) توالی DNA (DNA Sequence) که باید تکثیر شده و بیان شود،

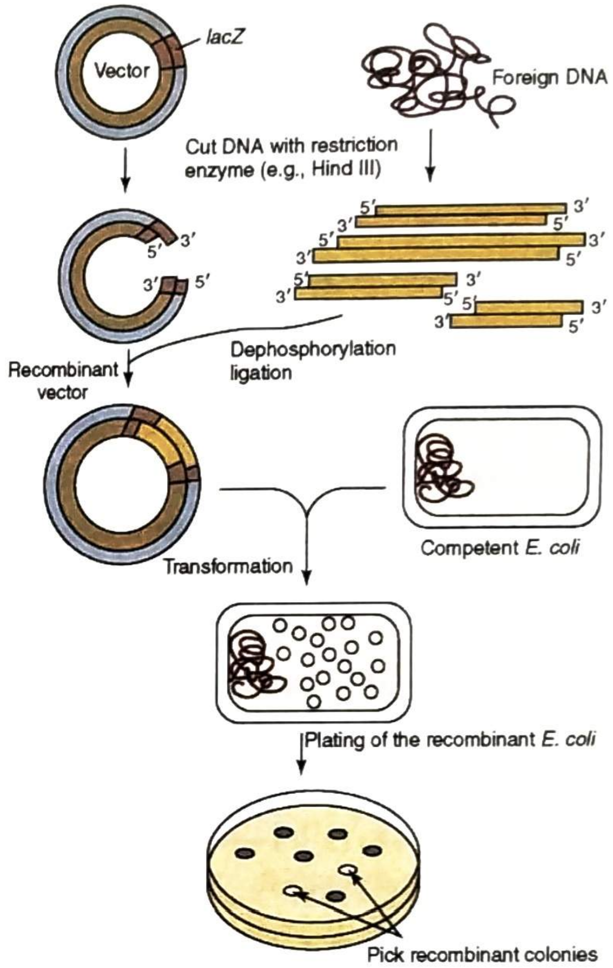
(۳) آنزیم‌ها از قبیل آنزیم‌های برش دهنده (Restriction Enzymes) که برای برش DNA تکثیر شونده در توالی‌های مشخص به کار گرفته می‌شوند (جدول ۱۰-۱) و

(۴) DNA لیگاز (DNA Ligase) به عنوان آنزیمی که قطعه را به ناقل کلونینگ متصل می‌کند.

ناقلین کلونینگ و بیان باید اجازه ورود DNA خارجی به درون خود را بدهند و با این وجود بتوانند باز هم به طور طبیعی در میزبان باکتریایی یا یوکاریوتی تکثیر یابند. اخیرا از انواع ناقلین برای این منظور استفاده می‌شود. ناقلین پلاسمیدی مانند pUC، pBR322 و pGEM برای قطعات DNA تا اندازه ۲۰ کیلو باز استفاده می‌شوند (شکل ۱۴-۱۰)، باکتریوفاژها مانند لامبدا (Lambda) برای قطعات بزرگتر تا اندازه ۲۵ کیلوباز استفاده می‌گردند و ناقلین کاسمید (Cosmid Vectors) که ترکیبی از برخی مزایای پلاسمیدها و فاژها می‌باشد برای قطعات تا ۴۵ کیلوباز استفاده می‌شوند.

اکثر ناقلین کلونینگ (Cloning Vectors) طوری مهندسی شده‌اند که مکانی برای ورود DNA بیگانه، روش‌هایی به منظور انتخاب باکتری‌های حامل هر پلاسمید (مثلاً مقاومت آنتی‌بیوتیکی) و روش‌های تشخیص باکتری‌های حامل پلاسمیدهای دارای DNA الحاق شده، تعبیه شده است. ناقلین بیان (Expression Vectors) دارای توالی‌هایی از DNA هستند که تکثیر آنها را در باکتری و سلول‌های یوکاریوتی و همچنین رونویسی ژن‌ها به mRNA را تسهیل می‌کنند.

DNAهایی که باید کلون شوند را می‌توان از طریق خالص سازی DNA کروموزومی از سلول‌ها، ویروس‌ها و سایر پلاسمیدها و یا از طریق تکثیر انتخابی توالی‌های DNA



شکل ۱۴-۱۰. کلونینگ DNA خارجی در ناقلین. ابتلا ناقل و DNA خارجی توسط آنزیم برش دهنده برش داده می‌شوند. ورود DNA خارجی به درون ژن *lacZ* ژن بتاگالاکتوزیداز را غیرفعال کرده و امکان انتخاب را فراهم می‌کند. ناقل بعد از آن با استفاده از DNA لیگاز باکتریوفاژ T4 (Bacteriophage T4 DNA Ligase) به DNA خارجی متصل می‌شود. ناقل‌های نوترکیب به سلول اشرشیاکلی مستعد منتقل می‌شوند. سلول‌های نوترکیب اشرشیاکلی در آگار حاوی آنتی بیوتیک، یک القاءگر اوپرون *lac* و سوبسترای کروموفور قرار می‌گیرند. سلول‌های دارای پلاسمید اما فاقد ژن مورد نظر به رنگ آبی در می‌آیند. سلول‌های دارای پلاسمید واجد ژن مورد نظر سفید باقی می‌مانند.

توسط تکنیک‌هایی به نام واکنش زنجیره پلیمراز (PCR) به دست آورد (PCR در فصل ۵ توضیح داده شده است). ناقلین و DNA خارجی توسط آنزیم‌های برش دهنده، برش داده می‌شوند (شکل ۱۴-۱۰). آنزیم‌های برش دهنده، توالی پالیندرومی (Sequence Palindromic) خاصی را شناسایی کرده و برش متناوب می‌دهند که انتهای چسبیده یا برش کور ایجاد می‌نمایند و در نتیجه ایجاد انتهاهای کور می‌کنند (جدول ۱-۱۰ را ببینید). اغلب ناقلین کلونینگ دارای

جدول ۱-۱۰. آنزیم‌های برش دهنده رایج مورد استفاده در بیولوژی ملکولی.

Microorganism	Enzyme	Recognition Site
Acinetobacter calcoaceticus	*Acc* I	fx1
Bacillus amyloliquefaciens H	*Bam* HI	fx2
Escherichia coli RY13	*Eco* RI	fx3
Haemophilus influenzae Rd	*Hind* III	fx4
H. influenzae serotype c, 1160	*Hinc* II	fx5
Providencia stuartii 164	*Pst* I	fx6
Serratia marcescens	*Sma* I	fx7
Staphylococcus aureus 3A	*Sau* 3AI	fx8
Xanthomonas malvacearum	*Xma* I	fx9

توالی‌هایی هستند که جایگاه چندگانه کلونینگ (Multiple Cloning Site) نامیده می‌شوند و توسط تعداد زیادی از آنزیم‌های برش دهنده، برش داده می‌شوند. الحاق ناقل به قطعات DNA منجر به تولید ملکولی شده که DNA نوترکیب (Recombinant DNA) نامیده می‌شود و می‌تواند توالی وارد شده را تکثیر کند. تعداد کل ناقلین نوترکیب که در طی کلونینگ تمام قطعاتی که از برش DNA کروموزومی بوجود آمده‌اند را کتابخانه ژنومیک (Genomic Library) می‌نامند زیرا باید از هر ژن یک نمونه در این کتابخانه وجود داشته باشد. روش دیگری جهت کلونینگ ژن یک پروتئین، تبدیل mRNA پروتئین به DNA با استفاده از یک آنزیم رتروویروسی به نام ترانس کریپتاز معکوس (Reverse Transcriptase) (DNA پلیمراز وابسته به RNA (RNA-dependent DNA Polymerase)) جهت تولید DNA مکمل (cDNA) می‌باشد. کتابخانه cDNA دارای ژن‌هایی است که به عنوان mRNA در سلول خاصی بیان می‌شوند.

سپس DNA نوترکیب به درون یک میزبان باکتریایی، معمولا اشرشیاکلی، وارد می‌شود و باکتری‌های حاوی پلاسمید از طریق مقاومت به آنتی بیوتیک (مثلا مقاومت به آمپی سیلین) انتخاب می‌شوند. سپس کتابخانه را می‌توان به منظور پیدا کردن کلون اشرشیاکلی حاوی قطعه DNA مورد نظر، بررسی کرد. تکنیک‌های غربالگری متنوعی را می‌توان برای شناسایی باکتری حاوی DNA نوترکیب مناسب، استفاده کرد. جایگاه چندگانه کلونینگ مورد استفاده برای ورود DNA خارجی اغلب قسمتی از ژن *lacZ* در اوپرون *lac* می‌باشد. ورود DNA خارجی به درون ژن *lacZ* این ژن را غیر فعال کرده (اغلب شبیه ترانسپوزون عمل می‌کند) و

از سنتز بتاگالاکتوزیداز (β–galactosidase) تحت هدایت **پلاسمید** در سلول گیرنده جلوگیری می‌کند که همین امر منجر به ایجاد کلنی‌های سفید رنگ به جای کلنی‌های آبی رنگ می‌شود در صورتی که اگر بتاگالاکتوزیداز وجود داشت می‌توانست کروموفور (Chromophore) را بشکند و رنگ آبی ایجاد کند.

مهندسی ژنتیک برای جداسازی و بیان ژن‌های پروتئین‌های مفید مانند انسولین، اینترفرون، هورمون‌های رشد و اینترلوکین در باکتری‌ها، مخمرها یا حتی سلول‌های حشرات، به کار گرفته می‌شود. مقادیر زیاد از ایمونوژن‌های خالص برای واکسن را می‌توان بدون کار کردن با ارگانیسم‌های بیماریزا تولید کرد.

تولید واکسن علیه ویروس هپاتیت B اولین موفقیت در واکسن‌های DNA نوترکیب است که از نظر سازمان غذا و دارو آمریکا، مجاز شمرده شده است. آنتی ژن سطحی هپاتیت B توسط مخمری به نام ساکارومایسس سرویسیه (*Saccharomyces cerevisiae*) تولید می‌شود. شاید در آینده کافی باشد که فقط DNA پلاسمیدی را که می‌تواند ایمونوژن مورد نظر را بیان کند (واکسن DNA) را وارد بدن فرد کرد و اجازه داد تا سلول‌های میزبان ایمونوژن را بیان کنند و پاسخ ایمنی ایجاد شود. تکنولوژی DNA نوترکیب همچنین برای تشخیص آزمایشگاهی، پزشکی قانونی، کشاورزی و بسیاری از رشته‌های دیگر نیز ضروری شده است.

سوال‌ها

۱. به ازای هر مول گلوگز در گلیکولیز، چرخه TCA و انتقال الکترون چند مول ATP تولید می‌شود؟ کدامیک از این مسیرها در شرایط هوازی و کدامیک در شرایط بی‌هوازی رخ می‌دهد؟ کدامیک از همه کارآمدتر است؟

۲. کدام یک از محصولات تخمیر بی‌هوازی می‌تواند برای بافت میزبان (انسان) زیان آور باشد (مثلا کلستریدیوم پرفرنجنس)؟

۳. اگر تعداد باکتری در طی فاز لگاریتمی رشد با فرمول: $N_t=N_0\times2^{t/d}$ محاسبه شود، در صورتیکه Nt تعداد باکتری بعد از زمان (t) باشد و t/d زمان موردنظر، تقسیم بر زمان دو برابر شدن و N_0 تعداد باکتری‌های اولیه باشد، اگر زمان دوبرابر شدن ۲۰ دقیقه باشد و تعداد اولیه باکتری ۱۰۰۰ عدد باشد چه تعداد باکتری بعد از ۴ ساعت خواهیم داشت؟

۴. ویژگی‌های عمده پلاسمید چیست؟

۵. دو مکانیسم تنظیم بیان ژن را در باکتری‌ها نام برده و مثال‌های اختصاصی بزنید.

۶. کدام موتاسیون روی DNA اثر می‌گذارد و عوامل ایجاد کننده چنین موتاسیونی چه چیزی هستند؟

۷. کدام مکانیسم در باکتری‌ها برای تبادل ژنتیکی استفاده می‌شود؟ به طور خلاصه هر مکانیسم را شرح دهید.

۸. در ارتباط با کاربردهای بیوتکنولوژی ملکولی در پزشکی شامل مشارکت‌ها و استفاده در تشخیص توضیح دهید؟

پاسخ‌ها

۱. *گلیکولیز:* در طی تخمیر هر مول گلوکز، ۲ مول ATP و ۲ مول NADH تولید می‌کند. تبدیل پیروات به استیل کوآ منجر به تولید ۲ مول دیگر NADH می‌شود.

TCA: دو مول GTP (معادل ATP)، دو مول FADH2 و ۶ مول NADH تولید می‌کند که NADH و FADH2 در سیستم انتقال الکترون وارد می‌شوند.

انتقال الکترون: ۲ عدد FADH2 (۴ عدد ATP)، ۶ عدد NADH (۱۸ عدد ATP) و ۲ GTP (معادل ۲ATP) در چرخه TCA به اضافه ۲ عدد NADH (۶ عدد ATP) طی تبدیل پیرووات به استیل کوآ با هم جمع می‌شوند و جمعاً ۳۸ عدد ATP به دست می‌آید.

شرایط بی‌هوازی: گلیکولیز در طی یک پروسه‌ای به نام تخمیر بدون تنفس رخ می‌دهد که یک پروسه کارآمدی نیست. تنفس بی‌هوازی می‌تواند با گیرنده‌های الکترون غیر از اکسیژن رخ دهد اما محصول ATP برای هر الکترونی که به درون زنجیره انتقال الکترون وارد می‌شود برای این گیرنده‌های الکترون کم است.

شرایط هوازی: در شرایط هوازی گلیکولیز، چرخه TCA

پاسخ‌ها (ادامه)

و انتقال الکترون رخ می‌دهد. این کارآمدترین پروسه جهت تبدیل گلوکز به انرژی است.

۲. تخمیر بی‌هوازی، اسید، CO_2 و گاهی متان تولید می‌کند. اثر زیان‌آور این فعالیت‌ها در گانگرن گازی دیده می‌شود.

۳. $Nt= 1000\times2^{480min/20min}$

$Nt= 1000\times2^{24}$

$Nt= 1000\times16777216$

۴. پلاسمید، یک DNA حلقوی خارج کروموزومی با یک مبدأ تکثیر می‌باشد و اغلب حاوی ژن‌های آنتی‌بیوتیکی، ژن‌های مربوط به متابولیسم ملکول‌های غیرطبیعی (مانند *پسودوموناس*) و فاکتورهای ویرولانس است.

۵. *سرکوب:* یک سرکوبگر به یک محل روی اپرون *Lac* متصل می‌شود و از بیان ژن جلوگیری می‌کند مگر در صورتی که لاکتوز در محل وجود داشته باشد. اتصال لاکتوز به سرکوبگر باعث جدا شدن سرکوبگر از DNA و بیان ژن می‌شود.

القاء (induction):CAP| به cAMP متصل می‌شود و کمپلکسی را ایجاد می‌کند که بیان ژن را افزایش می‌دهد. cAMP زمانی ایجاد می‌شود که سطح گلوکز پایین باشد و این مسئله دلالت بر یک مشکل متابولیکی دارد. این روند بیان اپرون لاکتوز را در حضور گالاکتوز افزایش می‌دهد.

تضعیف *(Attenuation)*: ترجمه یک پروتئین می‌تواند ژن‌های رونویسی را کنترل کند زیرا غشای هسته‌ای وجود ندارد که این فرایندها را از هم جدا کند. میزان تریپتوفان در سلول، سرعت سنتز mRNA و پپتید را تعیین می‌کند. میزان تریپتوفان تعیین می‌کند که آیا mRNA ساختمان سنجاق سر را ایجاد کند یا نه. لوپ سنجاق سر رونویسی را متوقف می‌کند.

۶. انواع جهش‌ها عبارتند از:

- Transition: پورین D پورین
- Transversion: پورین D پریمیدین
- Missense: تغییر در اسید آمینه پروتئین
- بی‌معنی (Nonsense): تغییر کدون به کدون خاتمه
- تغییر قالب (Frameshift): ورود یا حذف یک یا دو نوکلئوتید و تخریب خواندن کدون‌های سه‌تایی نوکلئوتیدی.
- خنثی (Null): تخریب پروتئین‌های عملکردی (همانند جهش بی‌معنی و تغییر قالب)

عوامل ایجادکننده موتاسیون عبارتند از:

- مواد شیمیایی واکنش‌دهنده با DNA (DNA-reactive chemical): تغییر شیمیایی بازهای نوکلئوتیدی
- موتاژن‌های ایجادکننده جهش تغییر قالب: ملکول‌ها (اتیدیوم بروماید) در درون DNA قرار می‌گیرند و در اتصال بازهای DNA به هم در مارپیچ دو رشته‌ای اختلال ایجاد می‌کنند.
- آنالوگ بازهای نوکلئوتیدی: باعث اشتباه خوانده شدن ژن می‌شوند.
- اشعه‌دهی (Radiation): تولید رادیکال‌های آزاد که ساختار شیمیایی بازهای نوکلئوتیدی را تغییر می‌دهند.

نور فرابنفش: باعث ایجاد دایمرتیمین می‌شود.

۷. *ترانسفورماسیون:* به دست آوردن DNA از فضای خارج سلولی، که این DNA جزئی از کروماتین می‌شود.

ترانس داکشن: عفونت توسط باکتریوفاژی که سکانس DNA را از باکتری دیگری به دست آورده است.

کونژوگاسیون: انتقال DNA از طریق پیلی جنسی

ترانسپوزیشن (Transposition): به دست آوردن ترانسپوزون که وارد کروموزوم می‌شود.

۸. مهندسی ژنتیک برای جدا کردن ژن‌های کدکننده هورمون (مانند ژن‌های انسولین و هورمون رشد)، ژن‌های ویروسی برای واکسن (مانند ویروس هپاتیت B)، ژن سیتوکین‌ها (مانند انترفرون α و γ) به کار می‌رود. این ژن‌ها در پلاسمید کلون می‌شوند و در مقادیر بالا تولید می‌شوند. علاوه بر آن، واکسن‌هایی از جنس DNA تولید شده‌اند که در آن‌ها ژن‌ها ویروسی یا سایر ژن‌ها در درون پلاسمیدهایی وارد شده‌اند که می‌تواند در سلول‌های پستانداران بیان شوند. بیان این ژن‌ها و تولید پروتئین در فرد واکسینه‌شده منجر به ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود.

فصل ۱۱

مکانیسم‌های بیماریزایی باکتری‌ها

برای باکتری، بدن انسان مجموعه‌ای از زیستگاه‌های محیطی است که گرما، رطوبت و مواد غذایی لازم جهت رشد را فراهم می‌کند. باکتری‌ها دارای صفات ژنتیکی هستند که آن‌ها را قادر به ورود به محیط (تهاجم)، باقی ماندن در زیستگاه (چسبیدن و کلونیزه شدن)، دسترسی یافتن به منابع غذایی (آنزیم‌های تجزیه کننده) یون‌های مجزا (مانند آهن)، و فرار از پاکسازی توسط پاسخ‌های ایمنی و غیرایمنی دفاعی میزبان (مانند کپسول) می‌نمایند. هنگامی که تعداد کافی از باکتری‌ها وجود دارند (کوئوروم)، آنها عملکردهای خود را به منظور تولید کلونی از جمله تشکیل بیوفیلم به جریان می‌اندازند. متأسفانه بسیاری از مکانیسم‌هایی که باکتری‌ها برای بقاء خود استفاده می‌کنند و همچنین محصولات جانبی حاصل از رشد باکتری‌ها (مانند اسیدها، گاز) باعث ایجاد آسیب و مشکلاتی در میزبان انسانی می‌شود. اکثر این صفات، فاکتورهای بیماریزایی (Virulence Factors) هستند که توانایی باکتری را در ایجاد بیماری افزایش می‌دهند (کادر ۱-۱۱). اگرچه اغلب باکتری‌ها از طریق تخریب مستقیم بافتی باعث بیماری شوند اما برخی، توکسین‌هایی را ترشح می‌کنند که می‌توانند از طریق خون در سرتاسر بدن منتشر شده و باعث پاتوژنز گسترده در سیستم شوند.

همه باکتری‌ها یا عفونت‌های باکتریایی، باعث ایجاد بیماری نمی‌شوند با این وجود برخی همیشه باعث بیماری می‌شوند. بدن انسان با میکروب‌های متعددی کلونیزه شده است (فلور طبیعی (Normal Flora)، میکروبیوتا [Microbiota]) که تعداد زیادی از آن‌ها عملکردهای مهمی برای میزبان‌های خود دارند. باکتری‌های فلور طبیعی به هضم غذا و تولید ویتامین‌ها (مانند ویتامین K) کمک می‌کنند و می‌توانند میزبان را در برابر کلونیزاسیون با میکروب‌های بیماریزا حفاظت نمایند و پاسخ ذاتی و ایمنی را فعال کنند. این باکتری‌های درونزا (Endogenous) به طور نرمال در قسمت‌هایی از قبیل مجرای معدی-روده‌ای (GI)، دهان، پوست و مجرای تنفسی فوقانی ساکن هستند که می‌تواند بعنوان خارج از بدن در نظر گرفته شود (شکل ۱-۱۱). هر فرد دارای میکروبیوتا منحصربفرد می‌باشد که توسط فاکتورهای میزبان انتخاب و حفظ شده است و همچنین ترکیب باکتریایی خود را تنظیم می‌نماید. پاسخ ایمنی و ذاتی میزبان با متابولیت‌های خاص و ساختارهای سطحی باکتری‌ها واکنش نشان می‌دهد تا به حفظ میکروبیوتا سالم کمک کرده و میکروب‌های بیماریزا یا نامناسب را حذف نماید. پاسخ‌های شدید به باکتری‌ها سبب ایمونوپاتوژنز شده و ممکن است علت اصلی بیماری (مثلاً سپسیس) باشد. حتی فلور نرمال می‌تواند همراه با اغلب عفونت‌های باکتریایی مسئله‌ساز باشد زیرا در نتیجه آن باکتری‌های فلور نرمال به جایگاه‌های به طور طبیعی استریل وارد شوند.

برخی باکتری‌ها همیشه باعث بیماری می‌شوند زیرا فاکتورهای بیماریزا خود رابیان می‌کنند درحالیکه سویه باکتریایی و اندازه تلقیح انواع دیگر باکتری‌ها ممکن است مکانی که بیماری اتفاق می‌افتد را تعیین نماید. برخی سویه‌ها ممکن است خوش‌خیم بوده و برخی خوش‌خیم نباشند (مثلاً اشرشیاکلی O157/H7 توکسین تولید می‌کند و می‌تواند باعث سندروم اورمی همولیتیک شود). آستانه ایجاد بیماری برای باکتری‌های مختلف متفاوت است (مثلا کمتر از ۲۰۰ شیگلا برای ایجاد شیگلوز لازم است در صورتی که $۱۰^۸$ارگانیسم ویبریو کلرا یا کمپیلوباکتر برای ایجاد عفونت‌های مجرای گوارشی (GI) نیاز است). فاکتورهای میزبان نیز می‌توانند نقش داشته باشند. برای مثال اگر چه

در یک فرد سالم یک میلیون یا بیشتر ارگانیسم سالمونلا برای ایجاد گاستروانتریت لازم است ولی در یک فرد که pH معده آن با آنتی‌اسیدها یا روش‌های دیگر خنثی شده است تنها چند هزار ارگانیسم جهت ایجاد گاستروانتریت مورد نیاز می‌باشد. نقص‌های مادرزادی، وضعیت نقص ایمنی (فصل ۷ را ببینید) و سایر شرایط مرتبط با بیماری، ممکن است حساسیت فرد را به عفونت افزایش دهند.

بسیاری از باکتری‌ها فاکتورهای بیماریزای خود را فقط تحت شرایط خاص بیان می‌کنند و بصورت ژنتیکی بیان خود را هماهنگ می‌نمایند (مثلاً استافیلوکوکوس اورئوس، شکل ۶–۱۰ را ببینید). برای مثال تولید سیستم‌های ترشحی تیپ III (بعداً شرح داده خواهد شد) توسط شیگلا فلکسنری و سالمونلا تایفی موریوم به ترتیب به وسیله فشار اکسیژن و pH تحریک می‌شوند تا از نزدیکی به غشاءهای میزبان مناسب اطمینان حاصل شود. همچنین بیوفیلم تولید شده توسط پسودوموناس وقتی که تعداد کافی باکتری‌های (کوئوروم) تولید کننده میزان کافی از N- آسیل هموسرین لاکتون (AHL) وجود دارند، تحریک می‌شود تا بیان ژن‌های تولید پلی ساکارید آغاز شود. اجزاء موردنیاز برای این ساختارها و سیستم‌های پیچیده در یک جزیره بیماریزایی (Pathogenicity Island) اغلب با هم رمزدهی می‌شوند. جزایر بیماریزایی نواحی ژنتیکی بزرگی هستند که روی کروموزوم یا پلاسمید قرار دارند و حاوی دسته‌ای از ژن‌ها می‌باشند که فاکتورهای بیماریزایی (Virulence Factors) متعددی را رمزدهی می‌کنند و ممکن است برای هماهنگ نمودن بیان ژن ضروری باشند. این ژن‌ها ممکن است توسط یک تحریک، روشن شوند (مانند دمای روده، pH لیزوزوم (Lysosome)). جزیره بیماریزایی معمولاً در درون یک ترانسپوزون (Transposon) قرار گرفته و می‌تواند به صورت یک واحد به مکان‌های مختلف در درون یک کروموزوم یا به سایر باکتری‌ها منتقل شود. برای مثال pH اسیدی وزیکول فاگوسیتی در درون ماکروفاژ جزیره بیماریزایی -SPI 2 سالمونلا (SPI-2 Pathogenicity Island of *Salmonella*) را فعال می‌کند. این سبب تحریک تقریبا ۲۵ پروتئین می‌شود که در درون یک دستگاه ملکولی شبه سرنگ (سیستم ترشحی تیپ III) جمع می‌شوند و جهت تسهیل حیات و رشد درون سلولی باکتری پروتئین‌ها به درون سلول میزبان تزریق می‌شوند (شکل ۲–۱۱). سیستم‌های ایمنی و ذاتی میزبان بطور یکپارچه سدهای بدن و نواحی درونی بدن را محافظت می‌کنند. باکتری‌ها روش‌هایی برای فرار از این موانع حفاظتی به کار می‌گیرند تا جایگاه خود را تثبیت نمایند (فلور نرمال) یا حمله نموده و ایجاد عفونت‌های بافت کنند (پاتوژن‌ها). هرچه مدت زمان حضور باکتری در بدن بیشتر باشد تعداد باکتری و توانایی گسترش آن در بدن و پتانسیل ایجاد آسیب بافتی و بیماری توسط باکتری نیز بیشتر می‌شود، برای از بین بردن عفونت پاسخ ایمنی و التهابی شدیدتری از سوی میزبان نیاز است و ایمونوپاتوژنز و شدت بیماری بیشتر می‌باشد. فشارهای انتخابی از جمله درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروها، رژیم غذایی و استرس می‌توانند منجر به تغییرات در ترکیبات میکروبیوتا گردد که می‌تواند اجازه رشد بیش از حد باکتری‌های نامناسب (مثلاً کلستریدیوم دیفیسیل که می‌تواند سبب ایجاد کولیت غشاء کاذب شود) و آغاز پاسخ‌های ایمنی نامناسب (مثلاً بیماری روده ملتهب) را بدهد.

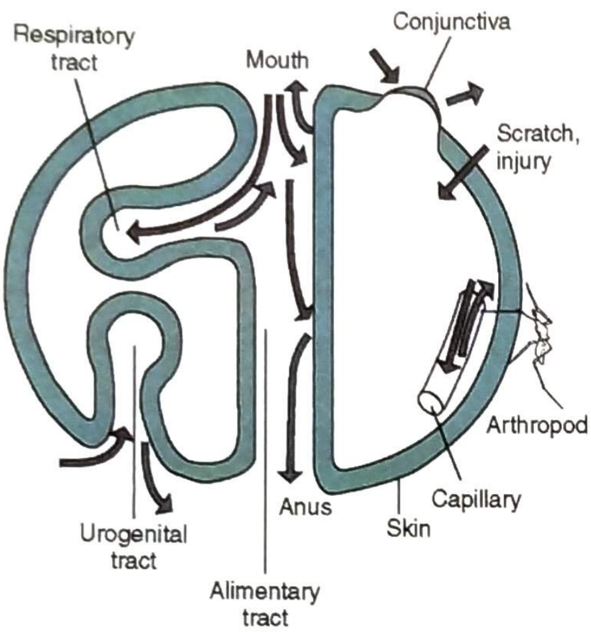
باکتری‌های بیماریزای خاص همیشه سبب بیماری می‌شوند زیرا آنها توکسین‌هایی تولید می‌کنند یا دارای مکانیسم‌هایی هستند که رشد آنها را باکتری‌های فرصت‌طلب برای رشد و ایجاد بیماری شدید از مزایای شرایط زمینه‌ای از قبیل تضعیف سیستم ایمنی بهره می‌گیرند. برای مثال پسودوموناس آئروژینوزا قربانیان سوختگی و ریه‌های بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس

کادر ۱–۱۱. مکانیسم‌های بیماریزایی باکتریایی

- کپسول و بیوفیلم
- چسبیدن
- تهاجم
- محصولات جانبی رشد (گاز، اسید)
- توکسین‌ها
- آنزیم‌های تجزیه کننده
- پروتئین‌های سایتوتوکسیک
- اندوتوکسین
- سوپر آنتی ژن
- القاء التهاب بیش ازحد
- فرار از پاکسازی توسط سلول‌های فاگوسیت و سیستم ایمنی
- مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها
- رشد درون سلولی

را عفونی می‌کند و بیماران مبتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDs) در برابر عفونت ناشی از باکتری‌های دارای رشد درون سلولی از قبیل مایکوباکتریوم‌ها بسیار حساس هستند.

بیماری از آسیب یا از دست رفتن عملکرد بافت یا ارگان ایجاد شده توسط باکتری‌ها همراه با پیامدهای پاسخ‌های ایمنی (التهابی) و ذاتی به عفونت ناشی می‌شود (کادر ۲-۱۱). علائم و نشانه‌های بیماری به وسیله تغییر بافت درگیر مشخص می‌شوند. پاسخ‌های سیستمیک توسط توکسین‌ها و سایتوتوکسین‌های تولید شده در پاسخ به عفونت ایجاد می‌گردند. شدت بیماری بستگی به اهمیت ارگان درگیر و وسعت صدمات ناشی از عفونت دارد. عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی بطور خاص مهم هستند.



شکل ۱-۱۱. سطوح بدن بعنوان محل‌های عفونت و رها شدن میکروبی. فلش‌های سبز عفونت را نشان می‌دهند، فلش‌های بنفش آزاد شدن را نشان می‌دهند.

ورود به بدن انسان

برای اینکه عفونت ایجاد شود باکتری‌ها باید ابتدا بتوانند وارد بدن شوند (شکل ۱-۱۱)، جدول ۱-۱۱ را ببینید). مکانیسم‌ها و سدهای دفاعی طبیعی (از قبیل پوست، موکوس، اپیتلیوم مژکدار) و ترشحات حاوی مواد ضد باکتریایی (مانند لیزوزیم (Lysozyme) دیفنسین‌ها (Defensins)) ورود به درون بدن را برای باکتری مشکل می‌سازند. با این حال بعضی مواقع این سدها شکسته می‌شوند (مانند بریدگی پوست، تومور یا زخم در دستگاه گوارش) و یک دروازه ورودی برای باکتری‌ها فراهم می‌شود یا ممکن است باکتری‌ها فاکتورهایی داشته باشند که به این سدها صدمه بزنند و به بدن تهاجم یابند. در طی تهاجم، باکتری‌ها می‌توانند به جریان خون یا سایر نقاط در بدن سفر کنند.

پوست یک لایه ضخیم و شاخی، از سلول‌های مرده دارد که بدن را در برابر عفونت محافظت می‌کند. با این وجود ایجاد بریدگی در پوست به صورت تصادفی یا در اثر جراحی یا باز نگهداشتن با کتتر یا دیگر وسایل جراحی مسیری را برای توانایی دسترسی باکتری‌ها به بافت‌های حساس زیرین ایجاد می‌کند. برای مثال *استافیلوکوکوس*

جدول ۱-۱۱. مسیر ورود باکتری‌ها

مسیر	مثال‌ها
گوارش	گونه‌های سالمونلا، گونه‌های شیگلا، یرسینیا انتروکولیتیکا، اشرشیاکلی انتروتوکسیژنیک، گونه‌های ویبریو، گونه‌های کمپیلوباکتر، کلستریدیوم بوتولینوم، باسیلوس سرئوس، گونه‌های لیستریا، گونه‌های بروسلا
تنفس	گونه‌های مایکوباکتریوم، گونه‌های نوکاردیا، مایکوپلاسما پنومونیه، گونه‌های لژیونلا، بوردتلا، کلامیدیا پسیتاسی، کلامیدیا پنومونیه، گونه‌های استرپتوکوکوس
ضربه	کلستریدیوم تتانی، استافیلوکوکوس اورئوس
ورود سوزن آلوده (Needlestick)	استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های پسودوموناس
نیش بندپایان	ریکتزیا، ارلیشیا، کوکسیلا، فرانسیسلا، گونه‌های بورلیا، یرسینیا پستیس
انتقال جنسی	نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس، ترپونما پالیدوم

اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس که قسمتی از فلور طبیعی پوست می‌باشند می‌توانند از طریق بریدگی پوست وارد بدن شوند و در افرادی که دارای کتتر مداوم و ابزارهای درون وریدی هستند مشکل اساسی ایجاد کنند.

دهان، بینی، مجاری تنفسی، گوش‌ها، چشم‌ها، مجرای ادراری تناسلی و مقعد راه‌هایی هستند که باکتری‌ها می‌توانند از طریق آن‌ها وارد بدن شوند. روزنه‌های طبیعی پوست و

کادر ۲-۱۱. ایجاد بیماری باکتریایی
۱. بیماری در اثر آسیب ناشی از باکتری و به علاوه عواقب ناشی از پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی به عفونت ایجاد می‌شود.
۲. علایم و نشانه‌های بیماری از طریق اهمیت و عملکرد بافت درگیر مشخص می‌شوند.
۳. طول دوره انکوباسیون، زمان مورد نیاز برای باکتری‌ها یا پاسخ میزبان جهت ایجاد آسیب کافی برای آغاز ناراحتی یا ایجاد اختلال در عملکردهای ضروری می‌باشد.

حفرات مرتبط بدن توسط دفاع‌های طبیعی از قبیل موکوس و اپی‌تلیوم مژکدار که مجاری تنفسی فوقانی را می‌پوشاند، لیزوزیم و سایر ترشحات ضد میکروبی موجود در اشک و موکوس، اسید و صفرا در مجاری گوارشی (GI) محافظت می‌شوند. با این وجود بسیاری از باکتری‌ها تحت تأثیر این مکانیسم‌های دفاعی قرار نمی‌گیرند یا وسیله‌ای جهت فرار از این مکانیسم‌های دفاعی دارند. برای مثال غشاء خارجی باکتری‌های گرم منفی این باکتری‌ها را نسبت به اسید، صفرا و لیزوزیم مقاوم‌تر می‌کند. از اینرو، باکتری‌های روده‌ای قادرند مجاری گوارشی را کلونیزه کنند. یک شکستگی در سدهای طبیعی بدن می‌تواند امکان ورود این باکتری های اندوجنوس را به قسمت‌های استریل بدن مانند صفاق و جریان خون فراهم کرده و سبب بیماری گردند. برای مثال در یک بیمار، تومور کولون بعد از شناسایی سپتی سمی (عفونت منتقله از خون (Blood-borne Infection)) ناشی از باکتری‌های روده‌ای، تشخیص داده شد.

جدول ۲-۱۱. مثال‌هایی از مکانیسم‌های اتصال باکتریایی

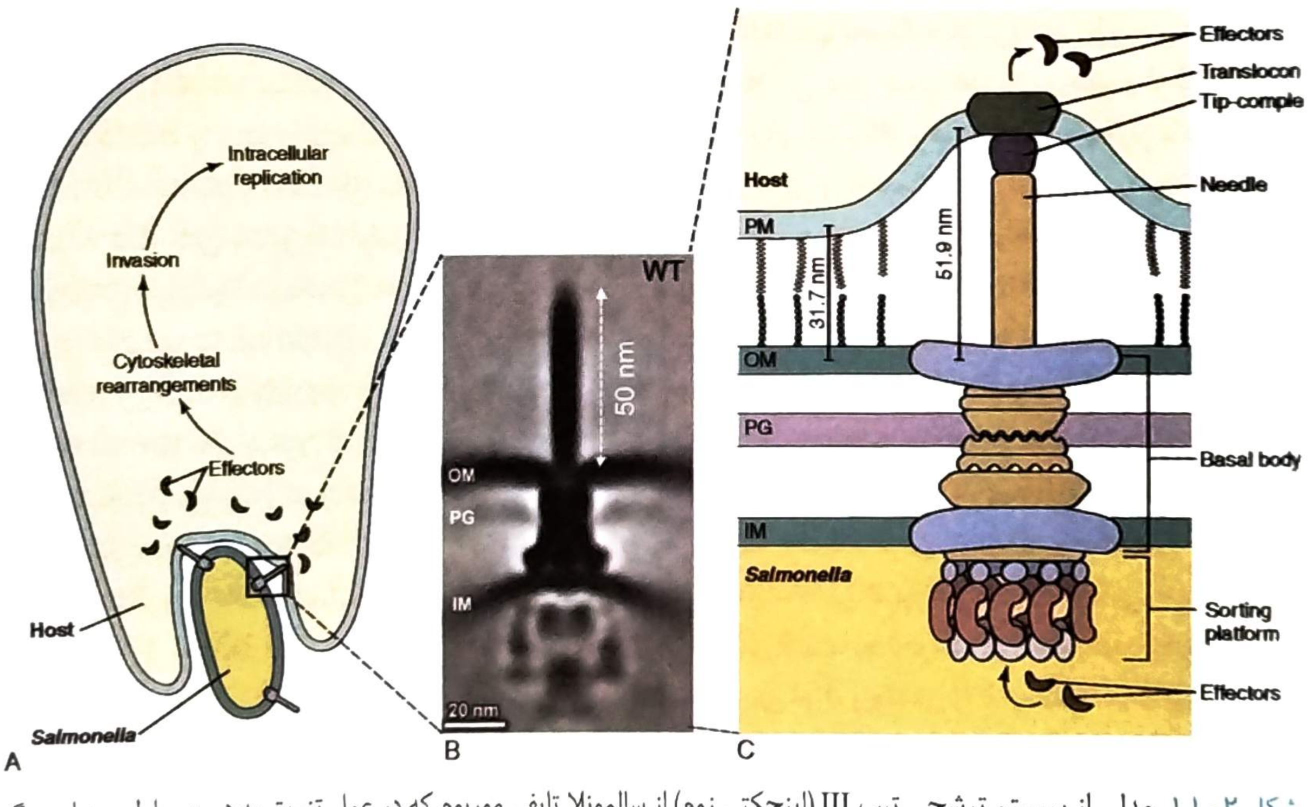
میکروب	ادهزین	گیرنده
استافیلوکوکوس اورئوس	کلامپینگ فاکتور A	فیبرینوژن
گونه‌های استافیلوکوکوس	MSCRAMM	اجزاء ماتریکس خارج سلولی (فیبرونکتین، لامینین [Laminin]، کلاژن و غیره)
استرپتوکوکوس، گروه A	کمپلکس پروتئین M-لیپوتایکوئیک اسید (LTA-M Protein Complex)، پروتئین F، MSCRAMM	اجزاء ماتریکس خارج سلولی (فیبرونکتین، لامینین [Laminin]، کلاژن و غیره)
استرپتوکوکوس پنومونیه	ادهسین‌ها و سایر پروتئین‌ها	N-استیل هگزوزآمین-گالاکتوز (N-acetylhexosamine-galactose)
اشریشیاکلی	فیمبریه تیپ ۱ (Type 1 Fimbriae)	D-مانوز (D-mannose)
	آنتی ژن فیمبریه‌ای فاکتور کلونیزاسیون (Colonization Factor Antigen Fimbriae)	گانگلوزید GM1 (GM ganglioside 1)
	فیمبریه P	گلیکولیپید گروه خونی P
نایسریا گونوره	فیمبریه	گانگلوزید GD1
ترپونما پالیدیوم	P1، P2، P3	فیبرونکتین (Fibronectin)
مایکوپلاسماپنومونیه	پروتئین P1 (Protein P1)	اسید سیالیک
کلامیدیا تراکوماتیس	لکتین سطح سلول (Cell Surface Lectin)	N- استیل گلوگز آمین (N-acetylglucosamine)
ویبریو کلرا	پیلی تیپ ۴ (Type 4 pili)	فوکوز (Fucose) و مانوز (Mannose)

LTA، لیپوتایکوئیک اسید؛ MSCRAMM، اجزاء سطحی میکروبی شناسایی‌کننده ملکول‌های ماتریکس چسبنده.

کلونیزاسیون، اتصال و تهاجم

باکتری‌هـــای مختلف قســمت‌های مختلــف بدن را کلونیزه می‌کننــد. مکانی که باکتری‌هــا کلونیزه می‌کنند ممکن است نزدیکترین محل به نقطه ورود باکتری به بدن باشد یا ممکن اســت شرایط مناسبی برای رشد باکتری در آنجا وجود داشته باشد. برای مثال *لژیونلا* استنشاق شده در ریه‌ها رشــد می‌کند ولی چون این باکتری نمی‌تواند دمای بالا (مثلا ۳۵ درجه ســانتی‌گراد) را تحمل کند نمی‌تواند به آسانی گسترش یابد. کلونیزه شدن در محل‌هایی که به طور طبیعی استریل هستند نشان دهنده نقص در مکانیسم دفاع طبیعی یا ایجاد یک دروازه جدید برای ورود باکتری اســت. بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس (Cystic Fibrosis) به خاطر کاهش عملکرد اپی‌تلیال مژکدار و ترشحات موکوسی تغییــر یافته در دفاع نقص دارنــد در نتیجه ریه‌های آن‌ها توسط پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس کلونیزه می‌شود.

در برخــی مــوارد، کلونیزاســیون به ســاختارها و یا عملکردهای خاصی به منظــور باقی ماندن در محل، زنده ماندن و بدســت آوردن غذا، نیــاز دارد. باکتری‌ها ممکن اســت برای اتصال و کلونیزاسیون ســطوح مختلف بدن از مکانیسم‌های اختصاصی استفاده کنند (جدول ۲-۱۱). اگر باکتری‌ها بتوانند به ســلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال آستر مثانه، روده و رگ‌های خونی متصل شــوند آن‌ها نمی‌توانند شسته شــوند و این اتصال به آن‌ها اجازه می‌دهد که بافت را کلونیــزه نمایند. برای مثال عملکــرد طبیعی مثانه، تمام باکتری‌هایــی را که نتوانند به دیواره مثانه بچســبند حذف می‌کند. اشریشــیاکلی و ســایر باکتری‌ها دارای ابزارهای چسبندگی (Adhesins) هستند که می‌توانند به رسپتورهای خاصی روی ســطح بافت متصل می‌شــوند و ارگانیسم‌ها را از شســته شــدن محافظت می‌نمایند. بســیاری از این پروتئین‌های چســبندگی بر روی نوک فیمبریه (پیلی) قرار دارند که به طــور محکم به قندهای ویــژه‌ای روی بافت هدف متصل می‌شــوند. این فعالیت اتصال شوندگی به قند این پروتئین‌ها را تحــت عنوان لکتین‌ها (Lectins) تعریف می‌نمایند. برای مثال اغلب ســویه‌های اشریشیاکلی ایجاد



شکل ۲-۱۱. مدلی از سیستم ترشحی تیپ III (اینجکتی زوم) از سالمونلا تایفی موریوم که در عمل تزریق به درون سلول میزبان درگیر است. (A) مدلی از اینجکتی زوم سالمونلا تایفی موریوم که به درون سلول میزبان وارد می‌شود براساس (B) توموگرافی میکروسکوپ کرایوالکترون. (C) مدلی از اینجکتی زوم در رابطه سالمونلا - سلول میزبان.

کننده پیلونفریت یک ادهسین فیمبریه‌ای بنام *فیمبریه* P (P fimbriae) تولید می‌کنند. این ادهسین می‌تواند به α–D– گالاکتوزیل–β–D–گالاکتوزید (α–D–galactosyl–β–D– galactoside (Gal–Gal)) متصل شود که قسمتی از ساختار آنتی ژن گروه خونی P (P Blood Group Antigen) روی اریتروسیت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال سیستم ادراری انسان است. پیلی‌های *نایسریا گونوره* نیز فاکتورهای بیماریزایی مهمی هستند، آن‌ها به رسپتورهای اولیگوساکاریدی روی سلول‌های اپیتلیال متصل می‌شوند. *ارگانیسم‌های یرسینیا، بوردتلا پرتوسیس و مایکوپلاسما پنومونیه* پروتئین‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که روی فیمبریه نمی‌باشند. *استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوکوس اورئوس و سایر باکتری‌ها پروتئین‌هایی تولید می‌کنند که به اجزاء ماتریکس خارج سلولی سلول‌های اپی تلیال از قبیل فیبرونکتین، کلاژن یا لامینین که تحت عنوان MSCRAMMS (اجزاء سطحی میکروبی شناسایی کننده ملکول‌های ماتریکس چسبنده) نامیده می‌شوند، متصل می‌شوند.*

سازگاری باکتریایی خاصی که کلونیزاسیون را بخصوص روی وسایل جراحی از قبیل دریچه‌های مصنوعی و کتترهای مداوم، تسهیل می‌کند ناشی از توانایی تولید بیوفیلم (Biofilm) است. باکتری‌ها بیوفیلم‌ها در میان یک شبکه چسبنده از پلی‌ساکارید مجاور هم قرار گرفته‌اند که به یکدیگر و به سطح متصل می‌شوند. تولید بیوفیلم به تعداد کافی باکتری‌ها (کوئوروم) نیاز دارد. وقتی پسودوموناس آئروژینوزا تشخیص داد که کلونی به اندازه کافی بزرگ شده است (کوئوروم سنسینگ [Quorum Sensing]) آن‌وقت بیوفیلم تولید می‌کند. پلاک دندانی (Dental Plaque) مثال دیگری از بیوفیلم است. ماتریکس بیوفیلم همچنین می‌تواند باکتری‌ها را در برابر دفاع‌های میزبان و آنتی‌بیوتیک‌ها حفظ کند.

اگرچه باکتری‌ها فاقد مکانیسم‌هایی هستند که آن‌ها را قادر به عبور از پوست نماید ولی برخی از باکتری‌های می‌توانند از غشاءهای مخاطی و دیگر سدهای طبیعی بافت عبور کنند و وارد مناطق به طور طبیعی استریل و بافت حساس‌تر شوند. این باکتری‌های مهاجم یا سد را از بین می‌برند، التهاب را تحریک نموده تا سد نفوذپذیر شود، و یا به درون سلول‌های سد نفوذ می‌کنند. شیگلا، *سالمونلا* و *یرسینیا* ارگانیسم‌های روده‌ای هستند که از فیمبریه برای اتصال به سلول‌های M (M (microfold) Cells) کولون استفاده می‌کنند و سپس پروتئین‌های خود را به درون سلول M تزریق نموده و غشاء سلولی را برای احاطه کردن و برداشت باکتری‌ها، تحریک می‌کنند. این باکتری‌ها یک سیستم ترشحی تیپ III تولید می‌کنند که مانند یک سرنگ ملکولی فاکتورهای ایجاد کننده منفذ و مولکول‌های افکتور را به درون سلول‌های میزبان تزریق می‌کند. این پروتئین‌های افکتور می‌توانند جذب و تهاجم باکتری را تسهیل نمایند، بقا و تکثیر درون سلولی باکتری‌ها را تقویت کنند و یا باعث مرگ آپوپتوزی سلول میزبان شوند. اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک پروتئین‌هایی را به درون سلول میزبان ترشح می‌کند و یک سیستم برش دهنده قابل انتقال (Portable Docking System) برای خود ایجاد می‌کند و سالمونلا از دستگاهی برای تحریک برداشت خودش به درون وزیکول استفاده می‌نماید که به آن اجازه می‌دهد به صورت درون سلولی در درون ماکروفاژ زندگی کند. بسیاری از پروتئین‌های تزریق‌شده به درون این سلول‌ها به وسیله سیستم ترشحی تیپ III، سبب تحریک پلی‌مریزاسیون می‌شوند. برای سالمونلا این عمل سبب تحریک برداشت فاگوسیتیک می‌شود، برای شیگلا و لستریا مونوسایتوژنز باعث حرکت در درون سلول و به سمت دیگر سلول، می‌شود. ویدیوهای بسیار عالی در خصوص این فرایندها را می‌توان در سایت https://www.biointeractive.org/classroom-resources/ how-pathogenic-e-coli-infectionbegins and https:// www.biointeractive.org/classroomresources/ how- salmonella-infection-begins.) مشاهده کرد. علاوه بر این، سالمونلا و سایر باکتری‌ها تهاجم به مجرای GI را به وسیله تضعیف کردن اتصالات محکم بین سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی با پروتئین‌های باکتریایی یا به وسیله فراخوانی التهاب، تحریک می‌کنند. درحالیکه نایسریا منتژیتیدیس اجزاء پروتئینی را تا اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال سدخونی–مغزی را ناپایدار کرده و به مایع مغزی نخاعی دسترسی پیدا نموده و از گردش خون به درون منتژها پیشروی نماید.

فعالیت‌های پاتوژنیک باکتری‌ها

تخریب بافت

محصولات فرعی رشد باکتریایی، بویژه تخمیر شامل اسیدها، گاز و سایر مواد برای بافت سمی هستند. علاوه بر این *بسیاری از باکتری‌ها آنزیم‌های تجزیه‌کننده* آزاد می‌کنند که می‌توانند بافت را تجزیه کرده و بدین وسیله برای رشد ارگانیسم‌ها مواد غذایی فراهم کنند و گسترش باکتری‌ها را تقویت نمایند. برای مثال ارگانیسم‌های *کلستریدیوم پرفرنجنس* هر چند قسمتی از فلور طبیعی مجرای گوارشی می‌باشند اما پاتوژن‌های فرصت طلبی می‌باشند که می‌تواند در بافت‌های فاقد اکسیژن ایجاد عفونت کرده و گاز گانگرن (Gas Gangrene) ایجاد کنند. این باکتری‌های بی‌هوازی آنزیم‌ها (مانند فسفولیپاز C، کلاژناز، پروتئاز و هیالورونیداز)، چندین توکسین، اسید و گاز از متابولیسم باکتریایی تولید می‌کنند که باعث تخریب بافت می‌شوند. استافیلوکوکوس‌ها آنزیم‌های مختلف زیادی تولید می‌کنند که محیط بافت را تغییر می‌دهد. این آنزیم‌ها شامل هیالورونیداز و فیبرینولیزین و لیپازها می‌باشند. استرپتوکوکوس‌ها نیز آنزیم‌هایی شامل استرپتولیزین O و S، هیالورونیداز، DNAaseها و استرپتوکینازها را تولید می‌نمایند.

توکسین‌ها

توکسین‌ها محصولات باکتریایی هستند که به طور مستقیم به بافت صدمه می‌زنند یا فعالیت‌های بیولوژیک تخریب کننده به راه می‌اندازند. توکسین و آنزیم‌هایی با فعالیت‌های شبه توکسینی، آنزیم‌های تخریب کننده هستند که سبب لیز سلول یا پروتئین‌های خاص متصل شونده به رسپتور می‌شوند که واکنش‌های توکسیک را در بافت هدف خاصی آغاز می‌کنند. علاوه براین، اندوتوکسین (بخش لیپید A لیپوپلی ساکارید) و پروتئین‌های سوپرآنتی‌ژنی سبب تحریک بیش از اندازه یا نامناسب پاسخ‌های ذاتی و ایمنی می‌شوند.

در بسیاری از موارد توکسین‌ها کاملاً مسئول ایجاد علایم خاص بیماری هستند. برای مثال توکسین از پیش ساخته‌شده موجود در غذا سبب مسمومیت غذایی ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس*، *باسیلوس سرئوس* و بوتولیسم ایجاد شونده توسط کلستریدیوم بوتولینوم می‌گردد. علایم ناشی از خوردن توکسین از پیش ساخته شده خیلی زودتر از دیگر اشکال گاستروانتریت رخ می‌دهد زیرا اثر آن مانند خوردن سم است و نیازی به رشد باکتری‌ها برای بروز علائم نمی‌باشد. ازآنجایی یک توکسین می‌تواند به طور سیستمیک از طریق جریان خون در تمام بدن گسترش یابد علایم ممکن است در محلی دورتر از محل عفونت ظاهر شود مانند آن چه در کزاز ناشی از *کلستریدیوم تتانی* رخ می‌دهد.

اگزوتوکسین‌ها

اگزوتوکسین‌ها (Exotoxins) پروتئین‌هایی هستند که توسط باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی تولید می‌شوند و شامل آنزیم‌های سایتولیتیک و پروتئین‌های متصل شونده به رسپتور می‌باشند که عملکرد سلول را تغییر می‌دهند و یا سلول را از بین می‌برند. در بسیاری از موارد ژن کد کننده توکسین روی پلاسمید (Plasmid) (توکسین کزاز کلستریدیوم تتانی و توکسین‌های حساس به حرارت (LT) و مقاوم به حرارت (ST) اشریشیاکلی انتروتوکسی‌ژنیک) یا فاژ لیزوژن (Lysogenic Phage) (*توکسین کورینه باکتریوم دیفتریه* و *کلستریدیوم بوتولینوم*) قرار گرفته است.

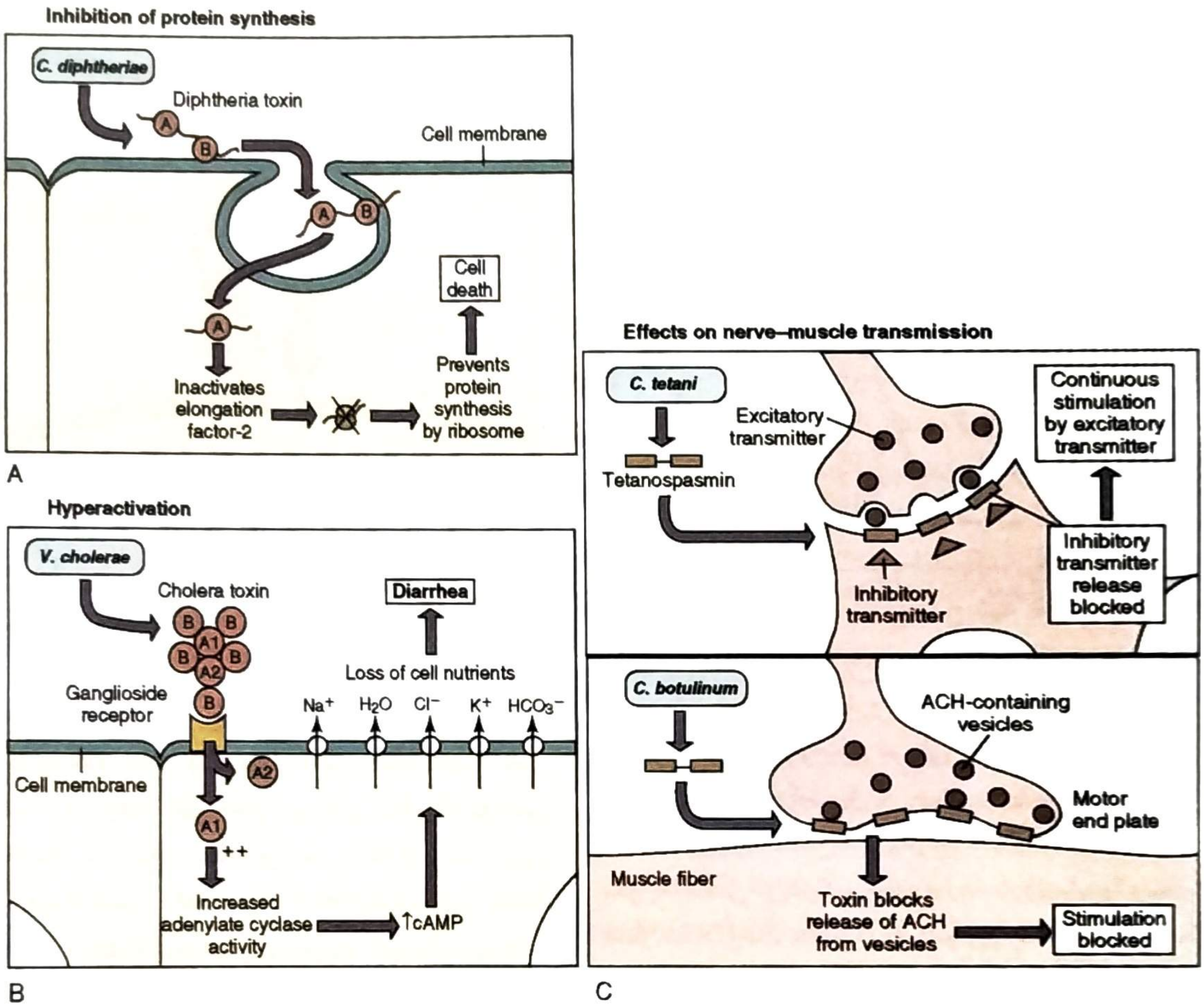
توکسین‌های سایتولیتیک شامل آنزیم‌های تخریب کننده غشایی از قبیل آلفاتوکسین (فسفولیپاز C) تولید شده توسط کلستریدیوم پرفرنجنس می‌باشند که اسفنگومیلین و سایر فسفولیپیدهای غشایی را می‌شکنند. همولیزین‌ها وارد سلول می‌شوند و غشاءهای اریتروسیت و سایر سلول‌ها را تخریب می‌کنند. توکسین‌های ایجاد کننده منفذ شامل استرپتولیزین O که می‌توانند سبب تراوش یون‌ها و آب از سلول و تخریب عملکردهای سلول یا لیز سلولی شوند، می‌باشند.

بسیاری از توکسین‌ها به صورت دایمر با زیر واحدهای A و B (توکسین‌های A-B) می‌باشند. قسمت B توکسین‌های A-B به رسپتور خاصی روی سطح سلول متصل می‌شوند و سپس زیر واحد A به درون سلول انتقال داده می‌شود و در اینجا باعث آسیب سلولی می‌گردد (B برای اتصال و A برای فعالیت). بافت‌های هدف این توکسین‌ها بسیار اختصاصی و محدود هستند (شکل ۲-۱۱ و جدول ۳-۱۱). هدف بیوشیمیایی توکسین‌های A-B شامل ریبوزوم‌ها،

جدول ۳-۱۱. خصوصیات توکسین‌های A-B باکتریایی

توکسین	ارگانیسم	موقعیت ژن	واحد ساختاری	رسپتور سلول هدف	اثر بیولوژیکی
توکسین‌های آنتراکس	باسیلوس آنتراسیس	پلاسمید	سه پروتئین جداگانه (EF ،LF ،PA)	مارکر-۸ تومور اندوتلیال (Tumor Endothelial Marker-8 (TEM-8))، پروتئین ۲ مورفوژنز مویرگی (Capillary Morphogenesis Proten2 (CMG2))	EF+PA: افزایش سطح cAMP در سلول هدف، ادم موضعی. LF+PA: مرگ سلول‌های هدف و حیوانات آزمایشگاهی.
توکسین بوتولینوم	کلستریدیوم بوتولینوم	فاژ	A-B	پلی سیالوگانگلوزید به اضافه سیناپتوتاگمین (کورسپتورها) (Polysialogangliosides plus Synaptotagmin (co-receptors))	کاهش رهاسازی استیل کولین پیش سیناپسی محیطی، فلج شل.
کلرا توکسین	ویبریو کلرا	کروموزومی	A-B5	گانگلیوزید (GM1)	فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز، افزایش سطح cAMP، اسهال ترشحی.
توکسین دیفتری	کورینه باکتریوم دیفتریه	فاژ	A-B	پیش ساز گیرنده فاکتور رشد (Growth Factor Receptor Precursor)	مهار سنتز پروتئین، مرگ سلولی.
انتروتوکسین‌های حساس به حرارت	اشریشیاکلی	پلاسمید	شبیه یا همانند توکسین کلرا		
توکسین پرتوسیس	بوردتلا پرتوسیس	کروموزومی	A-B5	گلیکوپروتئین‌های سطحی با واحدهای اسید سیالیک انتهایی (Terminal Sialic Acid Residues)	فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز به وسیله غیرفعال‌سازی پروتئین G مهاری یا افزایش میزان cAMP؛ تغییر عملکرد سلول یا مرگ سلول
اگزوتوکسین A پسودوموناس	پسودوموناس آئروژینوا	کروموزومی	A-B	رسپتور α2-ماکروگلوبولین (α2-macroglobulin Receptor)	شبیه یا همانند توکسین دیفتری
شیگا توکسین	شیگلا دیسانتری	کروموزومی	A-B5	گلوبوتریوزیل سرامید (Globotriasoyl Ceramide (Gb3))	مهار سنتز پروتئین، مرگ سلولی.
توکسین تتانوس	کلستریدیوم تتانی	پلاسمید	A-B	پلی سیالوگانگلیوزید به اضافه گلیکوپروتئین 15kDa (کورسپتورها) (Polysialogangliosides plus 15-kDa Glycoprotein (co-receptors))	کاهش رهاسازی نوروترانسمیترها از نورون‌های مهار کننده، فلج اسپاستیک.

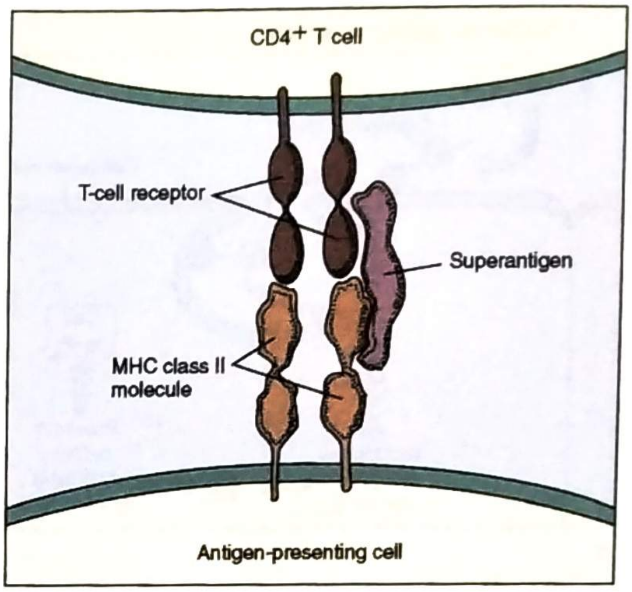
cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی، EF، فاکتور ادم، LF، فاکتور کشنده، PA، آنتی‌ژن محافظت کننده؛ α2-MR، α2- ماکروگلوبولین رسپتور؛ CMG2، پروتئین ۲ مورفوژنز کاپیلاری، Gb3، گلوبوتری آسیل سرامید؛ pEM-8، مارکر ۸ اندوتلیال تومور.



شکل ۳-۱۱. (A-C) شیوه فعالیت اگزوتوکسین‌های A-B دایمریک. توکسین‌های A-B باکتریایی اغلب از دو زنجیره ملکولی تشکیل شده‌اند. زنجیره B متصل می‌شود و ورود زنجیره A به درون سلول‌ها را تحریک می‌نماید و زنجیره A دارای فعالیت مهاری علیه برخی فعالیت‌های حیاتی می‌باشد. ACH، استیل کولین، cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی؛ C.botulinum، کلستریدیوم بوتولینوم؛ C.diphtheriae کورینه باکتریوم دیفتریه؛ C.tetani، کلستریدیوم تتانی؛ V.cholerae؛ ویبریو کلرا.

مکانیسم‌های انتقالی، سیگنال‌دهی درون سلولی (تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی [cAMP]، عملکرد G پروتئین) می‌باشند و طیف اثری از اسهال تا از دست رفتن عملکرد عصبی و مرگ را شامل می‌شوند. ویژگی‌های عملکردی توکسین‌های سایتولیتیک و سایر توکسین‌ها با جزئیات بیشتر در فصول مربوط به بیماری‌های خاص هر یک بحث می‌شود.

سوپر آنتی‌ژن‌ها (Superantigens) یک گروه خاص از توکسین‌ها هستند (شکل ۳-۱۱). این مولکول‌ها از طریق اتصال همزمان به رسپتور سلول T و کمپلکس بزرگ سازگار نسجی کلاس II (MHC-II) روی یک سلول عرضه کننده آنتی‌ژن، بدون نیاز به آنتی‌ژن سبب فعال شدن سلول‌های T می‌گردند. *سوپر آنتی‌ژن‌ها تعداد زیادی از سلول‌های T را فعال می‌کنند که منجر به آزاد شدن مقدار زیادی از اینترلوکین‌ها (طوفان سایتوکین (Cytokine Storm))* (شامل IL-1، IL-2 و IL-6)، TNF-α، اینترفرون (IFN) - گاما و انواع کموکاین‌ها شده و در نتیجه سبب ایجاد *تب تهدیدکننده حیات، شوک، راش و پاسخ‌های شبه*



شکل ۴-۱۱. اتصال سوپر آنتی‌ژن به مناطق خارجی رسپتور سلول T و مولکول‌های کمپلکس بزرگ سازگار نسجی (MHC) کلاس II (MHC II).

خودایمنی می‌شوند. این سوپرآنتی ژن‌ها علاوه بر تحریک سلول‌های T می‌توانند منجر به مرگ سلول‌های T فعال شده و در نتیجه از بین رفتن کلون‌های سلول T اختصاصی و از دست دادن پاسخ‌های ایمنی آن‌ها شود. توکسین سندرم شوک توکسیک (Toxic Shock Syndrome Toxin) *استافیلوکوکوس اورئوس* و *انتروتوکسین‌های استافیلوکوکوسی* (Staphylococcal Enterotoxins) و توکسین اریتروژن A یا C (Erythrogenic Toxin A or C) *استرپتوکوکوس پایوژنز* نمونه‌ای از سوپر آنتی ژن‌ها می‌باشند.

الگوهای ملکولی مرتبط با پاتوژن

وجود ترکیبات دیواره سلولی باکتریایی به عنوان سیگنال عفونت عمل می‌کنند و هشدار چند خطری قوی به بدن جهت فعال‌سازی سیستم‌های دفاعی میزبان می‌دهند. الگوهای مولکولی در این ساختارها (الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (Pathogen-associated Molecular Patterns [PAMPs]) به مولکول‌های رسپتور شبه Toll (Toll-like Receptor (TLRs)) و دیگر ملکول‌ها متصل می‌شوند و تولید سایتوکین‌ها را تحریک می‌کنند (فصل‌های ۸ و ۱۰ را ببینید). در برخی موارد پاسخ میزبان بیش از حد بوده و حتی می‌تواند تهدید کننده حیات باشد. بخش لیپید A در لیپوپلی ساکارید (LPS) تولید شده توسط

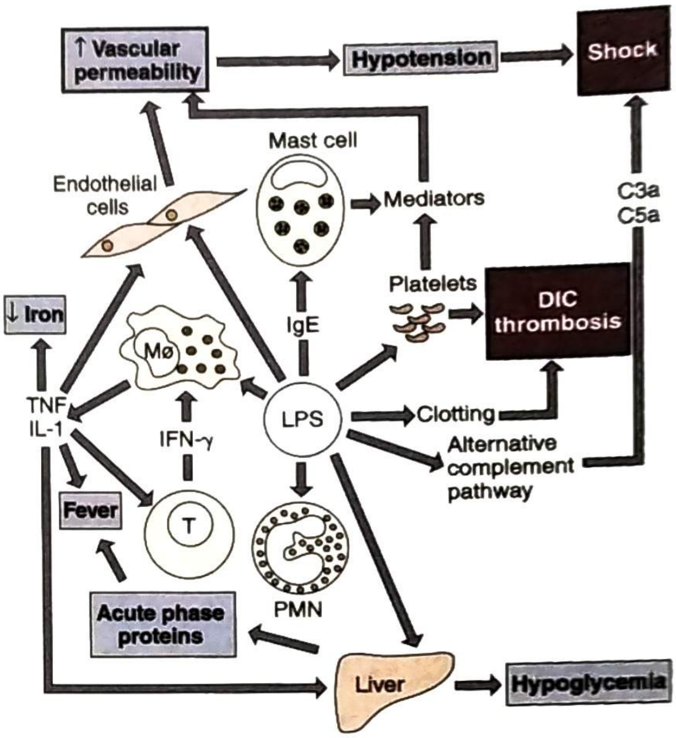
کادر ۳-۱۱. سمیت مرتبط با اندوتوکسین

- تب
- لکوپنی ایجاد شده به دنبال لکوسیتوز
- فعال کردن کمپلمان
- ترومبوسایتوپنی
- انعقاد منتشره درون عروقی
- کاهش گردش خون محیطی و انتشار به ارگان‌های بزرگ
- شوک
- مرگ

باکتری‌های گرم منفی، فعال کننده قوی‌تر واکنش‌های فاز حاد و التهابی می‌باشد و آن را اندوتوکسین (Endotoxin) می‌نامند. مهم است توجه داشته باشیم که اندوتوکسین شبیه اگزوتوکسین نیست و فقط *باکتری‌های گرم منفی تولید اندوتوکسین* می‌نمایند. پاسخ شبه اندوتوکسین (اما ضعیف‌تر) ممکن است علیه ساختارهای باکتری‌های گرم مثبت مانند تیکوئیک اسید و لیپوتیکوئیک اسید رخ دهد.

باکتری‌های گرم منفی در طی عفونت، اندوتوکسین آزاد می‌کنند. اندوتوکسین به رسپتورهای خاص (CD14 و TLR4) بر روی سطح ماکروفاژها، سلول‌های B و سایر سلول‌ها متصل می‌شوند و تولید و رهاسازی سایتوکین‌های فاز حاد IL-1، TNF-α، IL-6 و پروستاگلاندین‌ها را تحریک می‌کند (شکل ۴-۱۱). اندوتوکسین همچنین رشد سلول‌های B (میتوژن (Mitogenic)) را تحریک می‌کند.

در غلظت‌های پایین اندوتوکسین برخی پاسخ‌های حفاظتی از قبیل تب، اتساع عروقی و فعال شدن پاسخ‌های ایمنی و التهابی را تحریک می‌کند (کادر ۳-۱۱). با این حال سطوح اندوتوکسین در خون بیماران مبتلا به سپسیس (وجود باکتری‌ها در خون) ناشی از باکتری‌های گرم منفی می‌تواند خیلی بالا بوده و پاسخ سیستمیک به آن خیلی شدید باشد طوری که منجر به شوک و حتی مرگ شود. در غلظت‌های بالا، اندوتوکسین می‌تواند مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال کند و باعث تولید آنافیلوتوکسین‌ها (C3a و C5a) شود که در اتساع عروقی و نشت مویرگی نقش دارند. این اثرات در همراهی با TNF-α و IL-1 می‌تواند منجر به کاهش فشار خون (Hypotension) و شوک (Shock) شود. همچنین ممکن است در نتیجه فعال شدن مسیرهای انعقاد خون، انعقاد منتشره درون



شکل ۵-۱۱. فعالیت‌های متعدد لیپوپلی ساکارید (LPS). اندوتوکسین باکتریایی اغلب هر مکانیسم سیستم ایمنی همچنین مسیر انعقاد را فعال می‌کند که این موضوع سبب شده که LPS یکی از قدرتمندترین محرک‌های سیستم ایمنی باشد. DIC، انعقاد منتشر درون رگی؛ IFN-γ، اینترفرون گاما، IgE، ایمونوگلوبین E، IL-1، اینترلوکین یک؛ PMN، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (نوتروفیل)؛ TNF، فاکتور نکروزدهنده توموری.

عروقی (Disseminated Intracellular Coagulation (DIC)) رخ دهد. تب بالا، پتشی (ضایعات پوستی ناشی از نشست مویرگی) و علائم بالقوه شوک (ناشی از افزایش نفوذپذیری عروقی) در عفونت ناشی از نایسریا مننژیتیدیس می‌تواند مربوط به مقادیر بالای اندوتوکسین آزاد شده در طی عفونت باشد.

ایمونوپاتوژنز

در بسیاری موارد علائم عفونت باکتریایی توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی و التهابی بیش از حد به راه افتاده به وسیله عفونت، ایجاد می‌شوند. هنگامی که پاسخ فاز حاد علیه ترکیبات دیواره سلولی محدود و کنترل شده باشد یک پاسخ ضد باکتریایی محافظت کننده می‌باشد. با این حال این پاسخ‌ها همچنین باعث ایجاد تب و ناراحتی می‌شوند و هنگامی که سیستمیک و خارج از کنترل باشند، پاسخ فاز حاد و التهاب باعث ایجاد علائم تهدید کننده حیات همراه با سپسیس و مننژیت می‌گردد (شکل ۵-۱۱را ببینید). نوتروفیل‌ها، ماکروفاژ و کمپلمان فعال شده می‌توانند باعث ایجاد آسیب در محل عفونت شوند. فعال شدن کمپلمان همچنین می‌تواند باعث رهاسازی آنافیلا توکسین‌ها شود که منجر به آغاز نفوذپذیری عروقی و شکست مویرگ‌ها می‌گردد. تولید مایع، مرگ سلول‌ها، و چرک به وسیله مرگ نوتروفیل‌ها، محدود شدن دسترسی ایمنی و درمان‌های آنتی‌بیوتیکی علیه عفونت، تشکیل می‌گردد. تشکیل گرانولوم تحریک شده توسط T سل CD4 و ماکروفاژها در عفونت با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* می‌تواند منجر به تخریب بافت شود. پاسخ‌های خودایمنی می‌تواند توسط پروتئین‌های باکتریایی از قبیل پروتئین M استرپتوکوکوس *پایوژنز* که از نظر آنتی ژنی شبیه بافت قلب است ایجاد شود. آنتی بادی‌های ضد پروتئین M با سلول‌های قلبی واکنش متقاطع (Cross-react) نشان می‌دهند و می‌توانند منجر به آسیب‌های قلبی از جمله تب روماتیسمی (Rheumatic Fever) شوند. متعاقب عفونت با استرپتوکوکوس پایوژنز کمپلکس‌های ایمنی در گلومرول‌های کلیه رسوب می‌کنند و منجر به گلومرونفریت بعد استرپتوکوکوسی می‌شوند. برای *کلامیدیا*، *ترپونما* (سیفلیس)، *بورلیا* (بیماری لایم) و سایر باکتری‌ها پاسخ ایمنی میزبان علت اصلی علایم بالینی در بیماران می‌باشد.

مکانیسم‌های فرار از دفاع‌های میزبان

باکتری‌ها انگل‌هایی هستند و فرار از پاسخ حفاظتی میزبان یک مزیت انتخابی است. از نظر منطقی هر چه عفونت باکتریایی برای مدت طولانی در بدن باقی بماند باکتری زمان بیشتری برای رشد و ایجاد آسیب خواهد داشت. بنابراین باکتری‌هایی که بتوانند از دفاع‌های میزبان فرار کنند یا آن‌ها را تضعیف نمایند پتانسیل بیشتری برای ایجاد بیماری دارند. باکتری‌ها از شناسایی شدن و کشته شدن توسط سلول‌های فاگوسیت کننده فرار می‌کنند، آنتی بادی و کمپلمان را غیر فعال می‌کنند و یا از آن فرار می‌کنند و

کادر ۴-۱۱. دفاع‌های میکروبی در برابر پاک‌سازی توسط ایمنی میزبان

- وجود کپسول و بیوفیلم‌ها
- تقلید آنتی ژنیک
- پوشیده شدن آنتی ژنی
- تغییر آنتی ژنیک
- تولید پروتئاز ضد ایمونوگلوبولین
- تخریب فاگوسیت
- مهار کموتاکسی
- مهار فاگوسیتوز
- مهار ادغام فاگولیزوزوم
- مقاومت به آنزیم های لیزوزومی
- تکثیر درون سلولی

حتی در درون سلول‌ها رشد می‌کنند تا از پاسخ‌های میزبان پنهان بمانند (کادر ۴-۱۱).

کپسول یکی از مهمترین فاکتورهای بیماریزایی می‌باشد (کادر ۵-۱۱). این لایه‌های لعابی (Slime Layers) باکتری‌ها را از پاسخ‌های ایمنی و فاگوسیتوزی مصون نگه می‌دارند. کپسول‌ها به طور تیپیک از پلی ساکاریدها ساخته شده‌اند که معمولاً ایمونوژن‌های ضعیفی هستند. برای مثال کپسول *استرپتوکوکوس پایوژنز* از جنس اسید هیالورونیک (Hyaluronic Acid) است که مشابه اسید هیالورونیک بافت پیوندی انسان است در نتیجه باکتری‌ها را می‌پوشاند و آن‌ها را از اینکه توسط سیستم ایمنی میزبان شناسایی شوند حفظ می‌نمایند. کپسول همچنین مانند لباس چسبناک و تنگ فوتبال عمل می‌کند و بدین ترتیب به چنگ آوردن و از بین بردن باکتری توسط فاگوسیت هنگامی که به دام می‌افتد مشکل است. کپسول همچنین باکتری را از تخریب شدن در درون فاگولیزوزوم ماکروفاژ یا لکوسیت محافظت می‌کند.

کادر ۵-۱۱. مثال‌هایی از میکروارگانیسم‌های کپسول‌دار

- استافیلوکوکوس اورئوس
- استرپتوکوکوس پنومونیه
- استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)
- استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)
- باسیلوس آنتراسیس
- باسیلوس سوبتیلیس
- نایسریا گونوره
- نایسریا مننژیتیدیس
- هموفیلوس آنفولاآنزا
- اشریشیاکلی
- کلبسیلا پنوموینه
- گونه‌های سالمونلا
- یرسینیا پستیس
- کمپیلوباکتر فتوس
- پسودوموناس آئروژینوزا
- باکتروئیدس فراژیلیس
- کریپتوکوکوس نئوفورمنس (مخمر)

تمام این خصوصیات سبب طولانی شدن زمان حضور باکتری در خون (باکتریمی) قبل از حذف باکتری توسط پاسخ‌های میزبان می‌شود. موتانت‌های باکتری‌هایی که به طور طبیعی دارای کپسول هستند و توانایی خود در ساخت کپسول را از دست داده‌اند قدرت بیماریزایی خود را نیز از دست می‌دهند، مثال‌هایی از این قبیل باکتری‌ها *استرپتوکوکوس پنومونیه* و *نایسریا مننژیتیدیس* می‌باشد. بیوفیلم (Biofilm) که از مواد کپسولی ساخته شده است می‌تواند از دسترسی آنتی بادی و کمپلمان به باکتری‌ها جلوگیری نماید.

باکتری‌ها می‌توانند به وسیله رشد داخل سلولی، تغییرات آنتی‌ژنتیک و یا غیر فعال کردن آنتی بادی و

جدول ۴-۱۱. روش‌های مقاومت به فعالیت کشندگی فاگوسیت‌ها

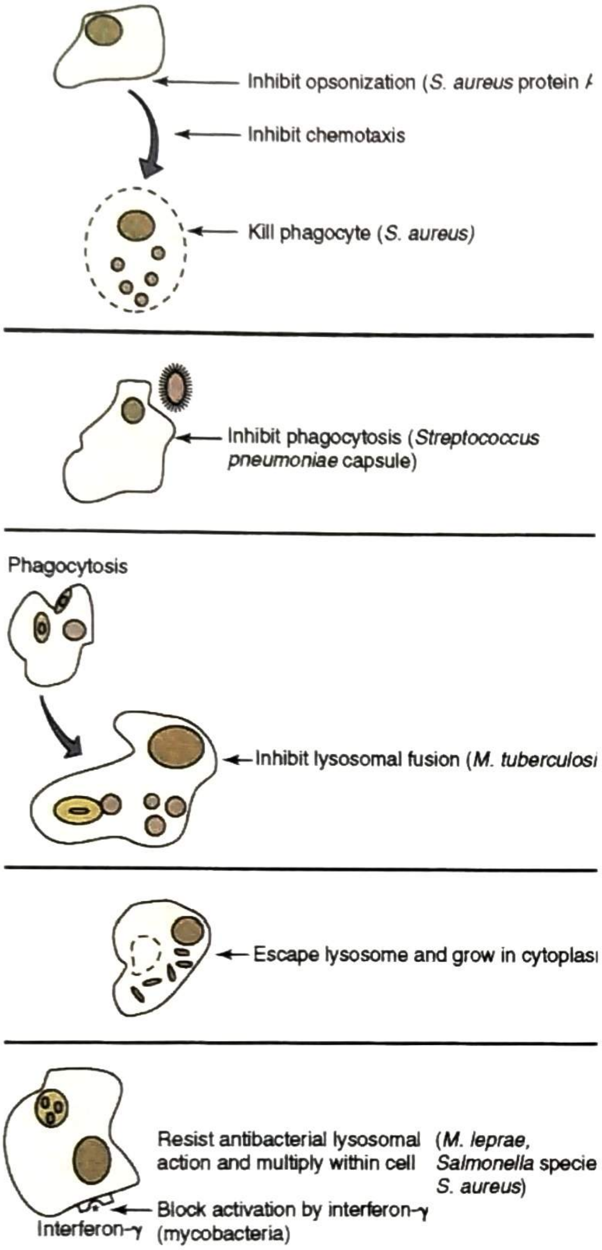
روش	مثال
جلوگیری از ادغام فاگولیزوزوم (Inhibition of Phagolysosome Fusion)	گونه‌های لژیونلا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، گونه‌های کلامیدیا
مقاومت به آنزیم‌های لیزوزومی (Resistance to Lysosomal Enzymes)	سالمونلا تایفی موریوم، گونه‌های کوکسیلا، گونه‌های ارلیشیا، مایکوباکتریوم لپره، گونه‌های لیشمانیا
تطابق به تکثیر درون سیتوپلاسمی (Adaptation to Cytoplasmic Replication)	لیستریا، فرانسیسلا و گونه‌های ریکتزیا

کادر ۶-۱۱. مثال‌هایی برای پاتوژن‌های درون سلولی

- گونه‌های مایکوباکتریوم
- گونه‌های بروسلا
- گونه‌های فرانسیسلا
- گونه‌های ریکتزیا
- گونه‌های کلامیدیا
- لیستریا منوسایتوژنز
- سالمونلا تیفی
- شیگلا دیسانتری
- یرسینیا پستیس
- لژیونلا پنوموفیلا

کمپلمان از پاسخ‌های آنتی‌بادی فرار کنند. نایسریا گونوره برای فرار از پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌تواند در ساختار آنتی‌ژن‌های سطحی تغییر ایجاد نماید همچنین پروتئازی تولید می‌کند که ایمونوگلوبین A (IgA) را تخریب می‌نماید. استافیلوکوکوس اورئوس یک پروتئین متصل شونده به IgG به نام پروتئین A را تولید می‌کند این پروتئین مانع از فعالسازی کمپلمان و یا اپسونین توسط آنتی‌بادی می‌شود و به صورت یک ماسک در اطراف باکتری قرار می‌گیرد و مانع شناسایی باکتری شود. باکتری‌هایی که به صورت داخل سلولی رشد می‌کنند شامل مایکوباکتریوم‌ها، فرانسیسلا، بروسلا، کلامیدیاها و ریکتزیاها می‌باشند (کادر ۶-۱۱)، برخلاف بیشتر باکتری‌ها کنترل عفونت‌های آنها نیازمند پاسخ‌های ایمنی سلول T کمکی TH1 می‌باشد که ماکروفاژها را برای کشتن یا ایجاد دیواره (گرانولوما (Granuloma)) در اطراف سلول‌های آلوده (مثلا برای *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*) فعال می‌کند.

باکتری از طریق جلوگیری از دسترسی کمپلمان به اجزاء غشاء، پوشاندن خودشان و بوسیله جلوگیری از فعال شدن آبشار کمپلمان از سیستم کمپلمان فرار می‌کنند. ضخامت پپتیدوگلیکان دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت و آنتی‌ژن O طویل LPS اغلب باکتری‌های گرم منفی (نه گونه‌های نایسریا) مانع از دسترسی سیستم کمپلمان به باکتری می‌شوند و بدین صورت مانع از آسیب دیدن غشای باکتریایی می‌شوند. استرپتوکوکوس پایوژنز از طریق تخریب C5a کمپلمان، کموتاکسی لکوسیت‌ها را به محل عفونت



شکل ۶-۱۱. مکانیسم باکتریایی برای فرار از پاکسازی توسط سلول‌های فاگوسیت کننده. مثال‌های انتخابی از باکتری‌ها استفاده کننده از مکانیسم‌های ضد فاگوسیتوزی ارائه شده است.

محدود می‌کند. نایسریا گنوره برای جبران فقدان آنتی‌ژن O به سیالیک اسید حمله می‌کند و آنرا به LOS خود اضافه می‌کند و بدین صورت مانع فعال شدن کمپلمان می‌شوند.

فاگوسیت‌ها (نوتروفیل، ماکروفاژ) یک دفاع ضدباکتریایی مهم هستند اما بسیاری از باکتری‌ها به روش‌های مختلف می‌توانند به کشتار فاگوسیتی مقاومت نشان دهند. آن‌ها می‌توانند آنزیم‌هایی تولید کنند که توانایی لیز سلول‌های فاگوسیت کننده را داشته باشند (مانند

استرپتولیزین تولید شده توسط استرپتوکوکوس پایوژنز یا آلفا توکسین تولید شده توسط کلستریدیوم پرفرنجنس). آن‌ها می‌توانند فاگوسیتوز را مهار نموده (مانند اثرات کپسول و پروتئین M تولید شده توسط استرپتوکوکوس پایوژنز) و یا کشتار داخل سلولی را متوقف نمایند. مکانیسم‌های باکتریایی برای حفاظت در برابر کشته شدن داخل سلولی شامل ممانعت از الحاق فاگولیزوزوم جهت جلوگیری از تماس با محتویات باکتریسیدالی آن (مانند *گونه‌های مایکوباکتریوم*)، مقاومت با واسطه کپسول یا مقاومت آنزیمی نسبت به آنزیم‌های لیزوزومی یا مواد باکتریسیدال و توانایی در خروج از فاگوزوم و قرارگیری در سیتوپلاسم قبل از مواجهه با آنزیم‌های لیزوزومی می‌باشد (جدول ۴-۱۱ و شکل ۶-۱۱). تولید کاتالاز توسط استافیلوکوکوس‌ها می‌تواند سبب شکسته شدن پراکسید هیدروژن تولید شده توسط سیستم میلوپراکسیداز گردد. بسیاری از باکتری‌هایی که درونی هستند اما در برابر فاگوسیتوز زنده باقی می‌مانند می‌توانند از سلول به عنوان محلی برای رشد و مخفی شدن از پاسخ‌های ایمنی و راهکاری جهت انتشار در سراسر بدن استفاده کنند.

استافیلوکوکوس اورئوس همچنین می‌تواند به وسیله محصور کردن محل عفونت از دفاع‌های میزبان فرار کند. *استافیلوکوکوس اورئوس* می‌تواند آنزیم کوآگولاز تولید کند که تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را به منظور یک سد شبه لخته (Clotlike Barrier) تقویت می‌نماید، این ویژگی استافیلوکوکوس اورئوس را از *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* متمایز می‌کند. استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس پایوژنز و بعضی از باکتری‌های دیگر چرک‌زا هستند (تشکیل دهنده‌های چرک) و چرک تولید شده در اثر مرگ نوتروفیل‌ها مانع از رسیدن آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها به باکتری‌ها می‌شود. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس با تحریک ایجاد گرانولوم می‌تواند در بدن میزبان زنده بماند که در درون آن، باکتری‌های زنده ممکن است در طول زندگی فرد عفونی باقی بمانند. در صورت کاهش وضعیت ایمنی میزبان، باکتری‌ها می‌توانند رشد خود را از سر گیرند.

خلاصه

فاکتورهای بیماریزایی اصلی باکتری‌ها شامل کپسول، ادهسین‌ها، اینواسین‌ها (Invasins)، آنزیم‌های تجزیه کننده، توکسین‌ها و مکانیسم‌های فرار از حذف شدن توسط دفاع‌های میزبان می‌باشند. باکتری‌ها ممکن است فقط یک مکانیسم بیماریزایی داشته باشند. برای مثال کورینه باکتریوم دیفتریه تنها یک مکانیسم بیماریزایی دارد که آن هم توکسین دیفتری است. سایر باکتری‌ها فاکتورهای بیماریزایی زیادی بیان می کنند. *استافیلوکوکوس اورئوس* مثالی از این قبیل باکتری‌ها می‌باشد که ادهسین‌ها، آنزیم‌های تجزیه کننده، توکسین‌ها، کاتالاز و کوآگولاز را بیان نموده که مسئول ایجاد طیفی از بیماری‌ها می‌باشند. علاوه بر این سویه‌های مختلف در یک گونه باکتریایی ممکن است مکانیسم‌های بیماریزایی متفاوتی را بیان کنند. برای مثال علائم و عوارض گاستروانتریت (اسهال) ناشی از اشریشیاکلی ممکن است شامل تهاجم و مدفوع خونی، مدفوع آبکی شبه‌وبا (Cholera-like Watery Stool) و حتی بیماری هموراژیک حاد باشد که بستگی به سویه خاص ایجادکننده عفونت دارد.

سوال‌ها

۱. سه راه که به وسیله آن‌ها پاتوژن‌های اگزوژن می‌توانند یک فرد را آلوده کنند نام ببرید. پنج مثال از ارگانیسم‌هایی که از هر روش استفاده می‌کنند ذکر کنید؟

۲. چگونه میکروب‌ها به پاکسازی ایمونولوژیک مقاوم می‌شوند؟ برای هر مکانیسم حداقل یک مثال بزنید.

۳. دو نوع کلی اگزوتوکسین‌ها کدامند؟ برای هر نوع مثالی بزنید.

۴. اغلب واکسن‌های ضدباکتریایی آنتی‌بادی‌هایی را تحریک می‌کنند که از عفونت، گسترش یا فاکتورهای بیماریزایی باکتری‌ها جلوگیری می‌کنند. یک واکسن برای استافیلوکوکوس اورئوس طراحی نمایید که بتواند از عفونت و فاکتورهای بیماریزایی پیشگیری نماید و برداشت توسط فاگوسیت‌ها (اوپسونیزاسیون) را تسهیل کند.

پاسخ‌ها

۱. (۱) خوردن. مثال‌ها: شیگلا، باسیلوس سرئوس، اشریشیاکلی و گونه‌های ویبریو.

(۲) تنفس. مثال‌ها: گونه‌های مایکوباکتریوم، مایکوپلاسما پنومونیه، بوردتلا، استرپتوکوکوس، کلامیدوفیلا پنومونیه.

(۳) گزش بندپایان. مثال‌ها: ریکتزیا، ارلیشیا، کوکسیلا، فرانسیسلا، بورلیا بورگدورفری. (جدول ۱-۱۱)

۲. کپسول‌دار شدن. مثال: استرپتوکوکوس پنومونیه.
رشد درون سلولی. مثال: فرانسیسلا تولارنسیس.
پروتئاز ضد ایمنوگلوبین‌ها. مثال: نایسریا گونوره.
پروتئین متصل شونده به IgG. مثال: استافیلوکوکوس اورئوس. جلوگیری از ادغام فاگولیزوزوم: مثال‌ها: لژیونلا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس.
مقاومت به آنزیم‌های لیزوزومی. مثال: سالمونلا تیفی موریوم.

۳. (۱) آنزیم‌های تخریب کننده. مثال: توکسین α *(فسفولیپاز C کلستریدیوم پرفرنجنس)*

(۲) A-B توکسین‌ها. مثال: توکسین تتانوس.

(۳) سوپر آنتی‌ژن‌ها: مثال: توکسین سندرم شوک توکسیک *استافیلوکوکوس اورئوس*.

۴. جهت پیشگیری از عفونت استافیلوکوکوس اورئوس می‌توان واکسنی طراحی نمود که با تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها علیه اجزاء ساختاری باکتری، اوپسونیزاسیون آن را تسهیل نماید.

فصل

۱۲ نقش باکتری‌ها در بیماری

این فصل موارد ذکر شده در فصل‌های ۱۵ تا ۳۳ را که در آن فصل‌ها بر روی هر یک از ارگانیسم‌ها و بیماری‌های ناشی از آن‌ها متمرکز شده است، خلاصه نموده است. ما بر این باور هستیم که این روش مهمی در درک این که چگونه باکتری‌ها ایجاد بیماری می‌کنند، می‌باشد. از اینرو زمانی که فرد به یک عفونت مبتلا می‌شود یک پزشک به وسیله ارزیابی نشانه بالینی و بررسی لیست ارگانیسم‌هایی که احتمالا عامل بیماری هستند به تشخیص میرسد. اتیولوژی در برخی از بیماری‌ها مربوط به یک ارگانیسم است (مانند کزاز- *کلستریدیوم تتانی*). با این وجود، عمدتاً در بسیاری از موارد چندین ارگانیسم می‌تواند یک تصویر بالینی مشابهی را ایجاد کنند (مثلاً سپسیس، پنومونی، گاستروانتریت، مننژیت). بنابراین مدیریت بالینی عفونت‌ها دلالت بر روی قدرت ارائه یک تشخیص افتراقی صحیح است که این بسیار مهم است بدانیم کدام ارگانیسم به طور شایع مرتبط با روند عفونی خاص می‌باشد.

گسترش یک عفونت بستگی به تعاملات پیچیده‌ای از (۱) حساسیت میزبان به عفونت، (۲) قدرت بیماریزایی ارگانیسم، و (۳) فرصت برای واکنش بین میزبان و ارگانیسم دارد. خلاصه کردن تعاملات پیچیده‌ای که منجر به گسترش عفونت در هر سیستم ارگان می‌شود، در یک فصل غیرممکن است. این موضوع، هدف متن‌های جامع در بیماری عفونی می‌باشد. ، این فصل نسبتاً به ارائه نمودن مروری بسیار گسترده بر باکتری‌های شایع مرتبط با عفونت‌ها در قسمت‌های خاصی از بدن و با تظاهرات بالینی خاص تاکید دارد (جدول‌های ۱-۱۲ تا ۵-۱۲). از آنجاییکه بسیاری از فاکتورها، فراوانی نسبی که هر یک از ارگانیسم‌ها سبب بیماری می‌شوند را تحت تاثیر قرار می‌دهد (مثلا سن، بیماری زمینه ای، فاکتورهای اپیدمیولوژیک، ایمنی میزبان)، هیچ کوششی به منظور تعیین همه فاکتورهای مرتبط با بیماری ناشی از ارگانیسم‌های خاص انجام نشده است. بخشی از موارد عنوان شده از فصل‌های پیش‌رو و در متن‌های بیماری عفونی فراهم آورده شده است. علاوه بر این، نقش قارچ‌ها، ویروس‌ها و انگل‌ها در این فصل در نظر گرفته نشده است ولی در قسمت‌های بعدی این کتاب بررسی می‌شود.

جدول‌های ۱-۱۲ و ۲-۱۲ مجموعه‌ای خلاصه شده در خصوص نقش باکتری‌ها در بیماری‌های عفونی را شرح می‌دهند. به طور ساده جدول ۱-۱۲ لیستی از باکتری‌ها و بیماری‌های ایجاد شونده توسط آنها را ارائه می‌کند و جدول ۲-۱۲ لیستی از بیماری‌ها و باکتری‌های مرتبط با بیماری‌ها را نشان می‌دهد. متأسفانه هیچ یک از این جدول‌ها جامع نیستند، بیشتر بیماری‌ها با بسیاری از باکتری‌ها مرتبط هستند و لیست باکتری‌های مسئول اغلب بیماری‌ها کامل نیست. این دو جدول دستاوردهای مختلف راجع به فهم نقش باکتری‌ها در بیماری عفونی را ارائه می‌نمایند. به طور کلی دستاورد به دست آمده در این کتاب شناخت ارگانیسم‌ها، درک بیولوژی آنها همسو با توانایی آنها در ایجاد بیماری است. ما این دستاورد نسبتی را به کار بردیم زیرا احساس می‌کنیم که این روش زمینه‌ای برای دانشجویان در درک فرایند بیماری را فراهم می‌کند. از این رو ما تشخیص دادیم که به معرفی بیمار مبتلا به سندروم بیماری بپردازیم و دانشجو باید به خاطر آورد که کدام ارگانیسم‌ها می‌توانند مسئول این بیماری باشند. به این دلیل جدول ۲-۱۲ ارائه شده است. در این نسخه از کتاب میکروبیولوژی پزشکی، با استفاده از این خلاصه فصل‌ها به معرفی بحث‌های باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها پرداخته شده است. ما می‌دانیم که بحث‌های مربوط به مجموعه بزرگی از ارگانیسم‌ها ممکن است برای بسیاری از دانشجویانی که به آنها میکروبیولوژی آموخته می‌شود، گیج‌کننده باشد. ما امیدواریم که با استفاده از این فصل به عنوان یک مقدمه، بتوانیم چهارچوب مفیدی از فهرست‌بندی انواع ارگانیسم‌های عامل بیماری‌های مشابه را به دانشجویان ارائه نماییم.

جدول ۱-۱۲. مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
کوکسی‌های گرم مثبت هوازی و بیهوازی اختیاری			
انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فاسیوم	باکتریمی، پریتونیت، عفونت‌های مجرای ادراری، اندوکاردیت	در افراد مسن و در بیمارانی که در بیمارستان‌ها برای مدت طولانی بستری شده‌اند و آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف دریافت نموده‌اند.	پنی سیلن/ آمپی سیلین، یا ونکومایسین در ترکیب با جنتامایسین برای اندوکاردیت یا عفونت‌های شدید؛ لاینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین
استافیلوکوکوس اورئوس	عفونت‌های چرکی: زرد زخم، فولیکولیت، فورنکل‌ها، کربونکل‌ها، زخم‌ها، عفونت‌های منتشر: باکتریمی، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، استئومیلیت، آرتریت سپتیک، عفونت‌های مرتبط با توکسین: سندروم شوک توکسیک، سندروم فلسی شدن پوست، مسمومیت غذایی	کلونیزاسیون پوست و سطوح مخاطی انسان؛ زنده ماندن روی سطوح محیطی، قادر به رشد در دمای بالا و در غلظت‌های بالای نمک	عفونت‌های موضعی: تری‌متوپریم سولفامتوکسازول، داکسی‌سیکلین، کلیندامایسین یا لاینزولید عفونت‌های سیستمیک: اگزاسیلین (در صورت حساسیت) یا ونکومایسین، داپتومایسین، تیگسیکلین، یا لاینزولید
استافیلوکوکوس، کواگولاز منفی	عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های کتتر و شانت، عفونت‌های وسایل پروتز	کلونیزاسیون پوست و سطوح مخاطی انسان، زنده ماندن در سطوح محیطی، توانایی رشد در دمای بالا	همانند استافیلوکوکوس اورئوس
استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)	عفونت‌های چرکی: فارنژیت، تب مخملک، سینوزیت، عفونت پوست و بافت نرم (زرد زخم، باد سرخ، سلولیت، فاسیت نکروز دهنده)، سندروم شبیه شوک توکسیک، باکتریمی عفونت‌های غیر چرکی: تب روماتیسمی، گلومرولونفریت	جمعیت‌های مختلف	پنی‌سیلین V، آموکسی‌سیلین، ماکرولیدها، سفالوسپورین‌ها، کلیندامایسین، ونکومایسین، جراحی برای خروج بافت مرده در فاسیت نکروز دهنده
استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)	بیماری در نوزادان (زودرس، دیررس): باکتریمی، پنومونی، منثزیت، اندومتریت پس از زایمان، عفونت زخم، عفونت بافت نرم و پوست، عفونت‌های مجرای ادراری	نوزادان، زنان حامله، بیماران مبتلا به دیابت و سرطان یا الکلی‌ها	پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها، یا ونکومایسین
استرپتوکوکوس ویریدنس	تشکیل آبسه، سپتی سمی در بیماران نوتروپنیک، اندوکاردیت تحت حاد، عفونت‌های دندان، پوسیدگی دندان	بیماران با دریچه‌های قلبی غیرطبیعی، بیماران نوتروپنیک	پنی‌سیلین، پنی‌سیلین در ترکیب با آمینوگلیکوزید، سفالوسپورین وسیع‌الطیف، ونکومایسین

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
استرپتوکوکوس پنومونیه	پنومونی، سینوزیت، عفونت گوش میانی، مننژیت، پریتونیت باکتریایی خود به خود، اندوکاردیت، آرتریت سپتیک، باکتریمی	گوناگون: نوزادان، کودکان، بالغین با بیماری‌های مزمن، افراد مسن	پنی‌سیلین، لووفلوکساسین، سفالوسپورین‌ها، کلیندامایسین، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، ونکومایسین
باسیل گرم مثبت هوازی و بیهوازی اختیاری			
باسیلوس آنتراسیس	آنتراکس: جلدی، تنفسی، گوارشی	کارگران در تماس با حیوانات، حوادث میکروبیولوژیک، بیوتروریسم	سیاه زخم جلدی: آموکسی‌سیلین سیاه زخم تنفسی: سیپروفلوکساسین یا داکسی‌سیلین بعلاوه ریفامپین، ونکومایسین، پنی‌سیلین، ایمی‌پنم، کلیندامایسین یا کلاریترومایسین
باسیلوس سرئوس	مسمومیت غذایی، عفونت‌های چشمی، باکتریمی، پنومونی	غذای آلوده، آسیب تروماتیک چشم از طریق ورود خاک آلوده، استفاده از داروی تزریقی	مسمومیت غذایی: درمان علامتی، عفونت‌های دیگر: فلوروکینولون‌ها، یا ونکومایسین، کلیندامایسین و جنتامایسین
کورینه باکتریوم دیفتریه	دیفتری: تنفسی، جلدی	انتشار از طریق قطرات تنفسی به افراد غیر ایمن	پنی‌سیلین یا اریترومایسین برای حذف ارگانیسم و توقف تولید توکسین. ایمونیزاسیون با توکسوئید دیفتری
کورینه باکتریوم جیکئوم	عفونت‌های فرصت‌طلب، باکتریمی	افراد با ضعف سیستم ایمنی در معرض خطر بالا	ونکومایسین
کورینه باکتریوم اوره آ لیتیکوم	عفونت‌های مجرای ادراری شامل پیلونفریت با سنگ ادراری، باکتریمی	فاکتورهای خطر شامل: نقص سیستم ایمنی، نقص‌های ادراری ـ تناسلی زمینه‌ای، جراحی‌های اورولوژیک پیشین، سابقه آنتی بیوتیک درمانی	ونکومایسین
اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا	اریزیپلوئید (ضایعه موضعی پوست)، عفونت منتشر پوست، سپتی سمی	بیماری شغلی در قصابان، تولید کنندگان گوشت، کشاورزان، کارگران ماکیان، کارگران ماهی، و دامپزشکان	عفونت‌های موضعی: پنی‌سیلین، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین عفونت منتشر: سفتریاکسون، ایمی‌پنم

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
لیستریا مونوسایتوژنز	بیماری زودرس در نوزادان (گرانولوماتوز اینفانتی سپتیکا)، بیماری دیررس در نوزادان: مننژیت با سپتی سمی، بیماری شبه آنفلوانزا در بالغین، باکتریمی با بیماری منتشر در زنان باردار یا بیماران با نقص در ایمنی سلولی، مننژیت	میزبانان با نقص ایمنی، افراد مسن، نوزادان، زنان باردار، مصرف غذای آلوده	جنتامایسین بعلاوه پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین
باکتریهای اسید فاست			
مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس	بیماری ریوی لوکالیزه، بیماری منتشر با درگیری چندین ارگان	بیماری لوکالیزه در بیماران با بیماری ریوی مزمن، بیماری منتشر در بیماران مبتلا به AIDS یا دیگر بیماران دارای نقص ایمنی	کلاریترومایسین یا آزیترومایسین در ترکیب با ریفابوتین یا اتامبوتول
مایکوباکتریوم لپره	جذام، طیفی از فرم توبرکلوئید تا فرم لپروماتوز	تماس نزدیک با فرد آلوده محتمل ترین عامل انتشار	داپسون و ریفابوتین برای فرم توبرکلوئیدی، کلوفازیمین برای فرم لپروماتوز
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کمپلکس	توبرکلوزیس: ریوی، خارج ریوی	بیماران آلوده به ایدز در همه سنین در معرض خطر برای فرم فعال بیماری	درمان چند دارویی با ایزونیازید (INH)، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید و بدنبال آن INH بعلاوه ریفامپین؛ سویه‌های مقاوم به چند دارو
نوکاردیا	بیماری‌های برونکوپولموناری، عفونت‌های جلدی اولیه یا ثانویه، آبسه‌های مغزی، مایستوما، عفونت‌های جلدی لنفاوی، سلولیت، آبسه‌های زیرجلدی	پاتوژن فرصت طلب در بیماران با نقص ایمنی با بیماری ریوی مزمن یا بیماران دارای نقص ایمنی با نقص‌هایی در سلول‌های T	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، برای عفونت‌های جلدی در افراد دارای ایمنی کارآمد، آمیکاسین، ایمی‌پنم و یا سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف برای عفونت منتشر یا عفونت در افراد دچار نقص ایمنی باید اضافه شود.
رودوکوکوس اکوئی	بیماری برونکوپولموناری، عفونت‌های فرصت طلب در بیماران با نقص ایمنی	پاتوژنی که اغلب در بیماران با نقص ایمنی (مانند بیماران مبتلا به ایدز، دریافت کنندگان پیوند) دیده می‌شود.	درمان ترکیبی با ونکومایسین، کارباپنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها، سیپروفلوکساسین، ریفامپین

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
کوکسی‌های گرم منفی هوازی			
نایسریا گونوره	سوزاک، بیماری التهاب لگن، آرتریت سپتیک، پری‌هپاتیت، سپتی‌سمی	انتقال جنسی، انتقال بدون علامت	سفتریاکسون بعلاوه آزیترومایسین یا داکسی سایلکین
نایسریا مننژیتیدیس	مننژیت، سپتی‌سمی (مننگوکوکسمی)، پنومونی، آرتریت، اورتریت	افراد ناقل، انتقال از طریق آئروسل، بیشتر شایع در بچه‌ها و افراد بالغ جوان	سفتریاکسون، یا سفوتاکسیم
باسیل‌های گرم منفی هوازی و بیهوازی اختیاری			
اسینتوباکتر	پنومونی، سپتی سمی، عفونت‌های فرصت طلب، عفونت‌های مجرای ادرار، عفونت‌های زخم	عفونت‌های بیمارستانی	ایمی پنم یا سفتازیدیم در ترکیب با آمینوگلیکوزیدها برای عفونت‌های شدید، مقاومت دارویی به طور فزاینده‌ای شایع است
آئروموناس	عفونت‌های زخم، گاستروانتریت	افراد سالم، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی	سیپروفلوکساسین، تری‌متوپریم، سولفامتوکسازول، جنتامایسین،یا آمیکاسین به عنوان درمان جایگزین
بارتونلا باسیلی فورمیس	بیماری کاریون (تب اورویا) بعلاوه زگیل پروآنا (Peruvian Wart)	گزش پشه خاکی آلوده	کلرامفنیکل بعلاوه پنی‌سیلین
بارتونلا هنسله	آنژیوماتوز باسیلی (BA)، اندوکاردیت تحت حاد، بیماری خراش گربه (CSD)	در افراد سالم (اندوکاردیت، CSD) و بیماران با نقص سیستم ایمنی (BA)	آزیترومایسین، اریترومایسین یا داکسی سایکلین
بارتونلا کوینتانا	تب خندق (TF)، اندوکاردیت تحت حاد، آنژیوماتوز باسیلی (BA).	در افراد سالم (TF، اندوکاردیت) یا در افراد با نقص سیستم ایمنی (BA)	آزیترومایسین، اریترومایسین یا داکسی‌سایکیلین
بوردتلا پرتوسیس، بوردتلا پاراپرتوسیس	پرتوسیس (سیاه سرفه)	انتقال توسط آئروسل‌ها، بیماری‌های شدید در نوزادان و بیماری خفیف‌تر در بالغین	درمان حمایتی، اریترومایسین (یا دیگر ماکرولیدها) برای کاهش عفونت‌زایی و آزیترومایسین برای پروفیلاکسی در تماس‌ها
بروسلا	بروسلوزیس	تماس با بزها، گوسفندان، گاو یا سایر حیوانات آلوده، بیوتروریسم	داکسی سایکلین بعلاوه ریفامپین، تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول

جدول ۱-۱۲. مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
بورخولدریا سپاسیا کمپلکس	عفونت‌های ریوی، عفونت‌های فرصت طلب	افراد دارای نقص سیستم ایمنی، مخصوصا بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس و بیماری گرانولوماتوز مزمن	تری متوپریم - سولفامتوکسازول، پی پراسیلین، سفتازیدیم یا سیپروفلوکساسین به عنوان درمان جایگزین اگر به تری متوپریم - سولفامتوکسازول مقاوم باشد.
بورخولدریا پسودومالئی	ملیوئیدوزیس (بیماری ریوی بدون علامت تا شدید)	پاتوژن فرصت طلب	تری متوپریم سولفامتوکسازول بعلاوه سفتازیدیم
کمپیلوباکتر ژژونی، کمپیلوباکتر کلی، کمپیلوباکتر آپسالینسیس	گاستروانتریت	عفونت‌های زئونوز به دنبال مصرف غذای آلوده، شیر یا آب	خود محدود شونده، درمان عفونت‌های شدید با آزیترومایسین، تتراسایکلین، یا فلوروکینولون‌ها به عنوان درمان جایگزین
کمپیلوباکتر فتوس	سپتی سمی، مننژیت، گاستروانتریت، سقط خود به خودی	عفونت در افراد مسن، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی	آمینوگلیکوزیدها، کارباپنم‌ها، کلرامفنیکل
کاردیوباکتریوم هومینیس	اندوکاردیت تحت حاد	پاتوژن فرصت طلب در بیماران با آسیب‌های پیشین دریچه قلبی	پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین
ایکنلا کورودنس	اندوکاردیت تحت حاد، عفونت‌های زخم	زخم‌های ناشی از گاز گرفتگی انسان، پاتوژن فرصت طلب در بیماران با آسیب‌های پیشین در دریچه‌های قلبی	پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها، تتراسایکلین یا فلوروکینولون‌ها
اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک (EPEC)	اسهال آبکی و استفراغ	نوزادان در کشورهای در حال توسعه	ناشناخته
اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین‌شیگا (STEC)	اسهال آبکی، کولیت هموراژیک، سندروم اورمی همولیتیک	انتقال از طریق غذا، انتقال از طریق آب، شایع در کشورهای توسعه یافته	منع مصرف آنتی -بیوتیک‌ها
اشریشیاکلی انتروتوکسیژنیک (ETEC)	اسهال آبکی	اسهال در کودکان در کشورهای در حال توسعه، اسهال مسافران	سیپروفلوکساسین به صورت کوتاه مدت (مقاومت سطح بالا)
اشریشیاکلی انترواگریگیتیو (EAEC)	اسهال همراه با موکوس	اسهال در کودکان	فلوروکینولون‌ها در بیماران مبتلا به ایدز
اشریشیاکلی انتروانویسیو (EIEC)	اسهال آبکی، کولیت همورژایک	اسهال در کودکان در کشورهای در حال توسعه	آنتی بیوتیک‌ها باعث کاهش دوره بیماری و عفونت زایی می‌شوند.
اشریشیاکلی‌یوروپاتوژنیک	سیستیت،پیلونفریت	زنان فعال از نظر جنسی	تری‌متوپریم–سولفامتوکسازول، فلوروکینولون‌ها

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
اشریشیاکلی مرتبط با مننژیت (meninigitis associated)	مننژیت حاد	نوزادان	سفالوسپورین‌های وسیع الطیف
فرانسیسلا تولارنسیس	تولارمی: اولسروگلاندولار، اکولوگلاندولار، پنومونی	گزش کنه، تماس با خرگوش‌های آلوده، بیوترور یسم	داکسی‌سایکلین یا سیپروفلوکساسین برای عفونت‌های ملایم، جنتامایسین برای عفونت‌های شدید اضافه می‌شود.
هموفیلوس آنفلوانزا	سویه‌های تیپ B دارای کپسول: مننژیت، سپتی سمی، سلولیت، اپیگلوتیت، سویه‌های بدون کپسول: عفونت گوش میانی، سینوزیت، برونشیت، پنومونی	انتقال از طریق آئروسل در بچه‌های جوان غیر ایمن، گسترش از مجرای تنفسی فوقانی در بیماران سالخورده با بیماری تنفسی مزمن	سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، آزیترومایسین یا فلوروکینولون، بسیاری از سویه‌های مقاوم به آمپی سیلین می‌باشند
هلیکوباکتر پیلوری	زخم‌های گاستریت، پپتیک، دئودنوم، آدنوکارسینومای معدی	عفونت‌ها به ویژه در افراد در طبقه اجتماعی پایین یا در کشورهای در حال توسعه شایع هستند.	درمان چند دارویی: اومپرازول + آموکسی سایکلین + کلاریترومایسین
کینگلا کینگا	اندوکاردیت تحت حاد	پاتوژن فرصت طلب در بیماران با آسیب پیشین دریچه قلبی	بتالاکتام با مهار کننده بتالاکتاماز، سفالوسپورین‌ها، ماکرولیدها، تتراسایکلین، فلوروکینولون
کلبسیلا پنومونیه	پنومونی، عفونت‌های مجرای ادراری	عفونت‌های بیمارستانی، الکلیسم	سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها، کارباپنم‌ها، سویه‌های مقاوم به چند دارو بطور فزاینده‌ای شایع هستند.
لژیونلا پنوموفیلا	بیماری لژیونر (پنومونی)، تب پونتیاک (بیماری شبه آنفلوانزا)	منتقل‌شونده از طریق آب، سالخوردگان و بیماران با نقص سیستم ایمنی	ماکرولیدها (اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین)، فلوروکینولون‌ها به عنوان درمان جایگزین استفاده می‌شوند.
موراکسلا کاتارالیس	برونکوپنومونی، عفونت‌های گوش، چشم	کودکان، بیماران با ضعف سیستم تنفسی	سفالوسپورین‌ها، آموکسی سیلین / کلاوولانیک اسید
پروتئوس میرابیلیس	عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم	ایجاد اختلالات ساختاری در مجرای ادراری	آموکسی سیلین، تری متوپریم /سولفامتوکسازول، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
پسودوموناس آئروژینوزا	ریوی، عفونت پوستی اولیه، و بافت نرم، زخم‌های سوختگی، فولیکولیت، استئوکندریت، عفونت مجرای ادراری، عفونت‌های گوش یا چشم، باکتریمی، اندوکاردیت	عفونت‌های بیمارستانی	عموما نیاز به درمان ترکیبی (مثلا آمینوگلیکوزید با سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، پی پراسیلین- تازوباکتام یا کارباپنم)
سالمونلا انتریکا	اسهال، تب روده‌ای (سرووار تایفی)	غذای آلوده، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی در خطر بالاتر برای باکتریمی	احتمال حاملین طولانی مدت در درمان اسهال ساده، فلوروکینولون‌ها برای تب روده ای
سراشیا، انتروباکتر	پنومونی، عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم	عفونت‌های بیمارستانی	کارباپنم‌ها، پی پراسیلین ـ تازوباکتام
شیگلا	اسهال باسیلی	آب یا غذای آلوده، انتشار فرد به فرد	آمپی سیلین، تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول، فلوروکینولون‌ها
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا	عفونت‌های موضعی و سیستمیک گوناگون وسیع	عفونت‌های بیمارستانی	تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول، داکسی سایکلین یا سفتازیدیم به عنوان جایگزین
استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس	تب گاز گرفتگی موش، تب هاورهیل	گاز گرفتگی رت یا سایر جوندگان کوچک، مصرف آب یا غذای آلوده	پنی‌سیلین، تترا سایکلین
ویبریو کلرا	اسهال آبکی شدید، سپتی سمی (Septicemia)	کودکان و بالغین درکشورهای در حال توسعه	جایگزین کردن مایعات از دست رفته، داکسی سایکلین، آزیترومایسین یا سیپروفلوکساسین به عنوان جایگزین
ویبریو پاراهمولیتیکوس	اسهال آبکی، عفونت زخم	طغیان‌های مرتبط با غذاهای دریایی	جایگزین کردن مایعات از دست رفته، داکسی سیکلین+سفتریاکسون برای عفونت زخم
ویبریو وولنیفیکوس	عفونت‌های زخم، سپتی سمی اولیه	افراد با نقص ایمنی با سابقه هپاتیت یا بیماری‌های مزمن	مینوسایکلین یا داکسی سیکلین + سفتریاکسون یا سفوتاکسیم
بی‌هوازی‌ها			
اکتینومایسس	اکتینومایکوزیس: صورتی ـ گردنی، توراسیک، شکمی، لگنی، سیستم عصبی مرکزی	کلونیزاسیون در سطح مخاطی انسان (اوروفارنکس، روده، واژن)	دبریدمان جراحی، پنی‌سیلین، کارباپنم‌ها، ماکرولیدها، یا کلیندامایسین به عنوان داروهای جایگزین
باکتروئیدس فراژیلیس	عفونت‌های چند میکروبی شکم، عفونت تناسلی زنان، پوست و بافت‌های نرم	ساکن نرمال مجاری گوارشی	مترونیدازول، کارباپنم‌ها؛ پیپراسیلین / تازوباکتام

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
کلستریدیوم بوتولینوم	بوتولیسم: منتقل‌شونده از طریق غذا، نوزاد، زخم	یافت شونده در محیط (مثلا خاک، آب، فاضلاب) و مجرای معدی روده ای حیوان‌ها و انسان‌ها	حمایت ونتیلاتوری+ مترونیدازول یا پنی‌سیلین+ استفاده از آنتی توکسین بوتولینوم سه جزئی
کلستریدیوم دیفیسیل	اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک، کولیت با غشاء کاذب	کلونیزه کننده مجرای معدی روده ای و مجرای تناسلی زنان، آلوده کننده محیط بیمارستانی، سابقه مصرف آنتی بیوتیک	قطع آنتی بیوتیک‌های مشکل زا، مترونیدازول یا ونکومایسین
کلستریدیوم پرفرنجنس	عفونت‌های بافت نرم، سلولیت، میوزیت، میونکروز، مسمومیت غذایی، سپتی سمی، انتریت نکروزان	یافت شونده در محیط (مثلا خاک،آب، فاضلاب) و مجرای معدی روده ای حیوانات و انسان‌ها	مداخله جراحی + پنی‌سیلین
کلستریدیوم تتانی	کزاز: ژنرالیزه، لوکالیزه، نوزادی	یافت شونده در محیط (خاک، آب، فاضلاب) و مجرای معدی روده ای حیوانات و انسان‌ها	تمیز کردن زخم + پنی‌سیلین یا مترونیدازول، ایمونیزاسیون غیرفعال + واکسیناسیون با توکسوئید کزاز
پروپیونی باکتریوم آکنس	آکنه: عفونت‌های فرصت طلب (مثلا کتترها، شانت‌ها، و دیگر وسایل مصنوعی)	کلونیزه کننده پوست و سطوح مخاطی انسان	درمان آکنه با بنزوئیل پراکسید + کلیندامایسین یا اریترومایسین
آناپلاسما، ارلیشیا، ریکتزیا، کوکسیلا، مایکوپلاسما، کلامیدیا			
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم	آناپلاسموزیس (ارلیشیوزس گرانولوسیتیک)	انتقال به وسیله گزش کنه (ایکسودس)	داکسی سایکلین، ریفامپین به عنوان درمان جایگزین
کلامیدیا تراکوماتیس	تراخم، کونژونکتویت و پنومونی در نوزادان، اورتریت، سرویسیت، پروکتیت، سالپنژیت، لنفوگرانولوم ونروم	تراخم در کشورهای در حال توسعه، تماس با ترشحات عفونی در طی تولد یا فعالیت‌های جنسی	داکسی سایکلین، اریترومایسین یا آزیترومایسین، فلوروکینولون‌ها
کلامیدوفیلا پنومونیه	پنومونی: بیماری کاردیوواسکولار (؟)	کودکان، بالغین جوان	ماکرولیدها، داکسی سیکلین، لووفلوکساسین
کلامیدوفیلا پسیتاسی	پنومونی	تماس با پرندگان و ترشحات آن‌ها	داکسی سیکلین یا ماکرولیدها
کوکسیلا بورنتی	تب کیو: حاد (تب، سردرد، لرز، میالژی، هپاتیت گرانولوماتوز)، و مزمن (اندوکاردیت، اختلال عملکردی کبد)	افراد در تماس با دام‌های اهلی آلوده عمدتا اکتساب شونده از طریق استنشاق، نسبتا غیر شایع در ایالات متحده	بیماری حاد: داکسی سیکلین بیمای مزمن: داکسی سیکلین + هیدروکسی کلروکین؛ فلوروکینولون به عنوان داروی جایگزین داکسی سایکلین

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
ارلیشیا چافنسیس	ارلیشیوزیس منوسیتیک	انتقال توسط گزش کنه (آمبلیوما)	داکسی سایکلین، ریفامپین به عنوان درمان جایگزین
مایکوپلاسما پنومونیه	تراکئوبرونشیت، فارنژیت پنومونی آتیپیک	بیماری علامت دار بیشتر شایع در کودکان نسبت به بالغین، بیماری‌های شدید در بیماران دارای هیپوگاماگلوبولینمی	اریترومایسین، داکسی سیکلین، فلوروکینولون‌ها
ریکتزیا ریکتزی	تب لکه ای کوه‌های راکی	بیشتر شایع در پیاده روی کنندگان و دیگر افرادی که مدت طولانی را در بیرون سپری می‌نمایند، انتقال به وسیله گزش کنه (درماسنتور در ایالات متحده)	داکسی سایکلین، فلوروکینولون‌ها به عنوان درمان جایگزین استفاده می‌شوند.
اسپیروکت‌ها			
بورلیا بورگدورفری، بورلیا گارینی، بورلیا افضلی	بیماری لایم: اریتمای مهاجر، قلبی، نورولوژیک، یا اختلالات روماتولوژیک	انتقال به وسیله گزش کنه‌ها (ایکسودس)	اولیه: آموکسی سیلین، داکسی سیکلین، سفورکسیم تأخیری: سفتریاکسون، سفوتاکسیم و یا پنی‌سیلین G
بورلیا رکورانتیس	تب راجعه اپیدمیک	انتقال به وسیله شپش بدن انسان، فاقد میزبان حیوانی	تتراسایکلین‌ها، پنی‌سیلین‌ها
گونه‌های بورلیا	تب راجعه اندمیک	انتقال به وسیله گزش کنه (اورنیتودوروس)، جوندگان و پستانداران کوچک به عنوان مخزن	تتراسایکلین‌ها، پنی‌سیلین
لپتوسپیرا اینتروگانس	لپتوسپیروزیس: خفیف، بیماری شبه ویروسی تا بیماری شدید چند ارگانی (بیماری ویل)	انتقال از طریق تماس با ادرار یا بافت‌های آلوده جوندگان، سگ‌ها، حیوانات مزرعه، حیوانات وحشی	پنی‌سیلین، داکسی سایکلین‌ها
ترپونما پالیدوم	سیفلیس: اولیه، ثانویه، مرحله سوم، مادرزادی	انتقال مادرزادی یا از طریق تماس جنسی	پنی‌سیلین‌ها، داکسی‌سیکلین یا آزیترومایسین به عنوان درمان جایگزین

AAF، فیمبریه چسبنده تجمع‌کننده؛ AIDS، سندروم نقص ایمنی اکتسابی؛ EAEC اشریشیاکلی انترواگرگیتیو؛ STEC، اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا؛ EIEC، اشریشیاکلی انتروانویسیو؛ EPEC، انتروپاتوژنیک اشریشیاکلی؛ ETEC، اشریشیاکلی انتروتوکسی ژنیک؛ GI، گاستروانتستینال؛ HIV، ویروس نقص ایمنی انسان.

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی	
فارنژیت	**استرپتوکوکوس پایوژنز**، استرپتوکوکوس گروه C، آرکانوباکتریوم همولیتیکوم، کلامیدوفیلا پنومونیه، نایسریا گونوره، کورینه باکتریوم دیفتریه، کورینه باکتریوم اولسرانس، مایکوپلاسما پنومونیه، فرانسیسلا تولارنسیس
سینوزیت	**استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، مخلوطی از هوازی‌ها و بیهوازی‌ها، موراکسلا کاتارالیس**، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A، پسودوموناس آئروژینوزا و سایر باسیل‌های گرم منفی
اپی گلوتیت	هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس
عفونت‌های گوش	
عفونت گوش خارجی	**پسودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس**، استرپتوکوکوس گروه A
عفونت گوش میانی	**استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس**، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A، مخلوطی از بیهوازی‌ها و هوازی‌ها
عفونت‌های چشم	
کونژنکتیویت	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس اجیپتیوس**، نایسریا گونوره، پسودوموناس آئروژینوزا، فرانسیسلا تولارنسیس، کلامیدیا تراکوماتیس
کراتیت	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، پسودوموناس آئروژینوزا**، استرپتوکوکوس گروه A، پروتئوس میرابیلیس، و دیگر انتروباکتریاسه‌ها، گونه‌های باسیلوس، نایسریا گونوره
اندوفتالمیت	**باسیلوس سرئوس، استافیلوکوکوس اورئوس، پسودوموناس آئروژینوزا**، استافیلوکوکوس کواگولاز منفی، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، گونه‌های کورینه باکتریوم
عفونت‌های برونشیال و پلوروپولمونری	
برونشیت	**موراکسلا کاتارالیس، هموفلوس آنفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیه**، بوردتلا پرتوسیس، مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیوفیلا پنومونیه
امپیما	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، استرپتوکوکوس گروه A**، باکتریوئیدس فراژیلیس، کلبسیلا پنومونیه و دیگر انتروباکتریاسیه‌ها، گونه‌های اکتینومایسس، گونه‌های نوکاردیا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
پنومونی	**استرپتوکوکوس پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس، کلبسیلا پنومونیه و سایر انتروباکتریاسیه**، موراکسلا کاتارالیس، هموفیلوس آنفلوانزا، نایسریا مننژیتیدیس، مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیوفیلا پنومونیه، کلامیدوفیلا پسی تاسی، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های بورخولدریا، گونه‌های لژیونلا، فرانسیسلا تولارنسیس، باکتروئیدس فراژیلیس، گونه‌های نوکاردیا، رودوکوکوس اکویی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، کوکسیلا بورنتی، ریکتزیا ریکتزی و بسیاری از دیگر گونه‌ها
عفونت‌های مجرای ادراری	

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی (ادامه)

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
سیستیت و پیلونفریت	**اشریشیاکلی، پروتئوس میرابیلیس، دیگر انتروباکتریاسیه‌ها**، پسودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استرپتوکوکوس گروه B، گونه‌های انتروکوکوس، آئروکوکوس یورینه آ، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
سنگ‌های کلیوی	**پروتئوس میرابیلیس**، مورگانلا مورگانی، کلبسیلا پنومونیه، کورینه باکتریوم اوره آ لیتیکوم، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم
آبسه‌های کلیوی	**استافیلوکوکوس اورئوس**، مخلوط باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
پروستاتیت	**اشریشیاکلی**، کلبسیلا پنومونیه، دیگر انتروباکتریاسیه‌ها، گونه‌های انتروکوکوس، نایسریا گونوره، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
عفونت‌های داخل شکمی	
پریتونیت	**اشریشیاکلی، باکتروئیدس فراژیلیس و دیگر گونه‌ها، گونه‌های انتروکوکوس**، کلبسیلا پنومونیه و دیگر انتروباکتریاسه‌ها، پسودوموناس آئروژینوزا، استرپتوکوکوس پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های فوزوباکتریوم، گونه‌های کلستریدیوم، مخلوط کوکسی‌های بی‌هوازی، نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
پریتونیت مرتبط با دیالیز	**استافیلوکوکوس کواگولاز منفی**، استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های استرپتوکوکوس، گونه‌های کورینه باکتریوم، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، اشریشیاکلی و دیگر انتروباکتریاسه‌ها، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های اسینتوباکتر
عفونت‌های قلبی ـ عروقی	
اندوکاردیت	**استرپتوکوکوس ویریدنس، استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی**، استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های آگرگاتی باکتر، کاردیوباکترهومینیس، ایکنلاکورودنس، کینگلاکینگا، استرپتوکوکوس پنومونیه، گونه‌های آبیوتروفیا، روتیا موسی لاگینوزا، گونه‌های انتروکوکوس، گونه‌های بارتونلا، کوکسیلا بورنتی، گونه‌های بروسلا، اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا، انتروباکتریاسه، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های کورینه باکتریوم، گونه‌های پروپیونی باکتریوم
میوکاردیت	**استافیلوکوکوس اورئوس**، کورینه‌باکتریوم دیفتریه، کلستریدیوم پرفرنجنس، استرپتوکوکوس گروه A، بورلیا بورگدورفری، نایسریا مننژیتیدیس، مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدوفیلا پنومونیه، کلامیدوفیلا پسی تاسی، ریکتزیا ریکتزی، اورینتیا تسوتسوگاموشی
پریکاردیت	**استافیلوکوکوس اورئوس**، استرپتوکوکوس پنومونیه، نایسریا گونوره، نایسریا مننژیتیدیس، مایکوپلاسما پنومونیه، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
سپسیس	
سپسیس عمومی	**استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی، اشریشیاکلی، گونه‌های کلبسیلا**، گونه‌های انتروباکتر، پروتئوس میرابیلیس، سایر انتروباکتریاسیه،استرپتوکوکوس پنومونیه و سایر گونه‌ها، گونه‌های انتروکوکوس، پسودوموناس آئرژینوزا، بسیاری از دیگر باکتری‌ها
سپسیس مرتبط با انتقال خون (Transfusion associated Sepsis)	**استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی**، استافیلوکوکوس اورئوس، یرسینیا انتروکولیتیکا، گروه پسودوموناس فلورسنس، گونه‌های سالمونلا، دیگر انتروباکتریاسه‌ها، کمپیلوباکتر ژژونی و دیگر گونه‌ها، باسیلوس سرئوس و دیگر گونه‌ها

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی (ادامه)

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
ترومبوفلبیت سپتیک (Septic Thrombophlebitis)	**استافیلوکوکوس اورئوس، باکتروئیدس فراژیلیس،** گونه‌های کلبسیلا، گونه‌های انتروباکتر، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های فوزوباکتریوم، کمپیلوباکترفتوس
عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی	
مننژیت	**استرپتوکوکوس گروه B، استرپتوکوکوس پنومونیه، نایسریا مننژیتیدیس، لیستریا مونوسایتوژنز، هموفیلوس آنفلوآنزا،** اشریشیاکلی، دیگر انتروباکتریاسه‌ها، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، گونه‌های نوکاردیا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، بورلیا بورگدورفری، گونه‌های لپتوسپیرا، ترپونما پالیدوم، گونه‌های بروسلا
آنسفالیت	لیستریا مونوسایتوژنز، ترپونما پالیدوم، گونه‌های لپتوسپیرا، گونه‌های اکتینومایسس، گونه‌های نوکاردیا، گونه‌های بورلیا، ریکتزیا ریکتزی، کوکسیلا بورنتی، مایکوپلاسما پنومونیه، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
آبسه‌های مغزی	**استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های فوزوباکتریوم، گونه‌های پپتواسترپتوکوکوس، دیگر کوکسی‌های بی‌هوازی،** انتروباکتریاسیه، پسودوموناس آئروژینوزا، استرپتوکوکوس‌های ویریدنس، گونه‌های باکتریوئیدس، گونه‌های پرووتلا، گونه‌های پروفیروموناس، گونه‌های اکتینومایسس، کلستریدیوم پرفرنجنس، لیستریا مونوسایتوژنز، گونه‌های نوکاردیا، رودوکوکوس اکوئی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
امپیمای ساب دورال	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه،** استرپتوکوکوس گروه B، نایسریا مننژیتیدیس، مخلوط هوازی‌ها و بی‌هوازی‌ها
عفونت‌های بافت نرم و پوست	
زرد زخم	**استرپتوکوکوس گروه A، استافیلوکوکوس اورئوس**
فولیکولیت	**استافیلوکوکوس اورئوس، پسودوموناس آئروژینوزا**
فورنکل‌ها و کربونکل‌ها	**استافیلوکوکوس اورئوس**
التهاب ناخن	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A،** پسودوموناس آئروژینوزا
باد سرخ	**استرپتوکوکوس گروه A**
سلولیت	**استرپتوکوکوس گروه A، استافیلوکوکوس اورئوس،** هموفیلوس آنفلوانزا، بسیاری از دیگر باکتری‌ها
فاسیت و سلولیت نکروز دهنده	**استرپتوکوکوس گروه A، کلستریدیوم پرفرنجنس** و دیگر گونه‌ها، باکتریوئیدس فراژیلیس، دیگر بیهوازی‌ها، انتروباکتریاسیه، پسودوموناس آئروژینوزا
آنژیوماتوز باسیلی	**بارتونلا کوینتانا، بارتونلا هنسله**
عفونت‌های ناشی از سوختگی	**پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های انتروباکتر، گونه‌های انتروکوکوس، استافیلوکوکوس** اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A ، بسیاری از دیگر باکتری‌ها
زخم ناشی از گاز گرفتگی	**ایکنلا کورودنس، پاستورلا مولتی سیدا،** پاستورلا کنیس، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A، مخلوطی از بیهوازی‌ها و هوازی‌ها، بسیاری از باسیل‌های گرم منفی
زخم‌های جراحی	**استافیلوکوکوس اورئوس،** استافیلوکوکوس کواگولاز منفی، استرپتوکوکوس گروه A و B، کلستریدیوم پرفرنجس، گونه‌های کورینه باکتریوم، بسیاری از دیگر باکتری‌ها

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی (ادامه)

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
زخم ناشی از ضربه	**گونه‌های باسیلوس، استافیلوکوکوس اورئوس**، استرپتوکوکوس گروه A، بسیاری از باسیل‌های گرم منفی، مایکوباکتریوم های تند رشد
عفونت‌های گوارشی	
اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک	کلستریدیوم دیفیسیل، استافیلوکوکوس اورئوس
گاستریت	**هلیکوباکتری پیلوری**
گاستروانتریت	**گونه‌های سالمونلا، گونه‌های شیگلا، کمپیلوباکتر ژژونی و کولی، ویبریو کلرا، ویبریو پاراهمولیتیکوس، اشریشیاکلی (STEC، EIEC، EAEC، EPEC، ETEC)، باسیلوس سرئوس**، یرسینیا انتروکولیتیکا، ادواردسیلا تاردا، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های آئروموناس، پلزیوموناس شیگلوئیدس، باکتروئیدس فراژیلیس، کلستریدیوم بوتولینوم، کلستریدیوم پرفرنجنس
مسمومیت غذایی (Food Intoxication)	**استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس**، کلستریدیوم بوتولینوم، کلستریدیوم پرفرنجنس
پروکتیت	**نایسریا گونوره**، کلامیدیا تراکوماتیس، ترپونما پالیدوم
عفونت‌های استخوان و مفصل	
استئومیلیت	**استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های سالمونلا** ، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، استرپتوکوکوس بتا همولیتیک، استرپتوکوکوس پنومونیه، اشریشیاکلی ودیگر انتروباکتریاسه‌ها، پسودوموناس آئروژینوزا، و بسیاری از باکتری‌های کمتر شایع
آرتریت	**استافیلوکوکوس اورئوس، نایسریا گونوره**، استرپتوکوکوس پنومونیه، گونه‌های سالمونلا، پاستورلا مولتو سیدا، گونه‌های مایکوباکتریوم
عفونت‌های مرتبط با پروتز (Prosthetic-associated Ifections)	**استافلیوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس کواگولاز منفی**، استرپتوکوکوس گروه A، استرپتوکوکوس‌های ویریدنس، گونه‌های کورینه باکتریوم، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، گونه‌های پپتواسترپتوکوکوس، دیگر کوکسی‌ها بیهوازی
عفونت‌های تناسلی	
زخم‌های تناسلی	**ترپونما پالیدوم، هموفیلوس دوکره ای**، کلامیدیا تراکوماتیس، فرانسیسلا تولارنسیس، کلبسیلا گرانولوماتیس، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
اورتریت	**نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس**، مایکوپلاسما جنیتالیوم، اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم
واژینیت	**مایکوپلاسما هومینیس، گونه‌های موبیلونکوس، سایر گونه‌های بی‌هوازی، گاردنلا واژینالیس**
سرویسیت	**نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس**، مایکوپلاسما جنیتالیوم، نایسریا مننژیتیدیس، استرپتوکوکوس گروه B، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، گونه‌های اکتینومایسس
عفونت‌های گرانولوماتوز	
عمومی	**مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، گونه‌های نوکاردیا، ترپونما پالیدوم**، گونه‌های بروسلا، فرانسیسلا تولارنسیس، لیستریا مونوسایتوژنز، بورخولدریا پسودومالئی، گونه‌های اکتینومایسس، بارتونلا هنسله، تروفریما ویپلی، کلامیدیا تراکوماتیس، کوکسیلا بورنتی

EAEC، انترواگرگیتیو ایکلای؛ STEC؛ تولید کننده شیگا توکسین (انتروهموراژیک).

ارگانیسم‌هایی که Bold هستند شایع ترین پاتوژن‌ها می‌باشند.

جدول ۳-۱۲. باکتری‌های انتخاب شده در ارتباط با بیماری‌های منتقل‌شونده از طریق غذا

ارگانیسم	غذاهای گرفتار کننده
گونه‌های آئروموناس	گوشت‌ها، فرآورده‌های لبنی، غذاهای فرآوری‌شده
باسیلوس سرئوس	برنج سرخ شده، گوشت‌ها، سبزیجات
گونه‌های بروسلا	فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه، گوشت
گونه‌های کمپیلوباکتر	ماکیان، فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه
کلستریدیوم بوتولینوم	سبزیجات، میوه‌ها، ماهی، عسل
کلستریدیوم پرفرنجنس	گوشت گاو، ماکیان، خوک، آبگوشت
اشریشیاکلی	گوشت گاو، شیر غیر پاستوریزه، آب میوه، میوه‌ها، سبزیجات، کاهو
فرانسیسلا تولارنسیس	گوشت خرگوش
لیستریا مونوسایتوژنز	فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه، سالاد کلم، ماکیان، گوشت‌های خرد شده سرد (Cold-Cut meats)
پلزیوموناس شیگلوئیدس	غذای دریایی
گونه‌های سالمونلا	ماکیان، فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه
گونه‌های شیگلا	تخم مرغ‌ها، کاهو
استافیلوکوکوس اورئوس	ران خوک نمک زده شده، ماکیان، غذاهای تخم مرغی، شیرینی جات
استرپتوکوکوس گروه A	غذاهای تخم مرغی
گونه‌های ویبریو	حلزون صدف دار
یرسینیا انتروکولیتیکا	فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه، گوشت خوک

ارگانیسم‌هایی که بصورت Bold، نشان داده شده‌اند شایع ترین پاتوژن‌های مرتبط با مواد غذایی در ایالات متحده می‌باشند.

جدول ۴-۱۲-۱. باکتری‌های انتخاب شده در ارتباط با بیماری‌های منتقل‌شونده از طریق آب

ارگانیسم	بیماری
گونه‌های آئروموناس	گاستروانتریت، عفونت‌های زخم، سپتی سمی
گونه‌های کمپیلوباکتر	گاستروانتریت
اشریشیاکلی	گاستروانتریت
فرانسیسلا تولارنسیس	تولارمی
گونه‌های لژیونلا	بیماری تنفسی
گونه‌های لپتوسپیرا	بیماری سیستمیک
مایکوباکتریوم مارینوم	عفونت پوستی
پلزیوموناس شیگلوئیدس	گاستروانتریت
گونه‌های پسودوموناس	درماتیت
گونه‌های سالمونلا	گاستروانتریت
گونه‌های شیگلا	گاستروانتریت
گونه‌های ویبریو	گاستروانتریت، عفونت زخم، سپتی سمی
یرسینیا انتروکولیتیکا	گاستروانتریت

ارگانیسم‌هایی که بصورت Bold، نشان داده شده‌اند شایع ترین پاتوژن‌های مرتبط با آب در ایالات متحده می‌باشند.

جدول ۵-۱۲ . بیماری‌های مرتبط با بندپایان

بندپا	ارگانیسم	بیماری
کنه	آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم	آناپلاسموز انسانی (قبلا ارلیشیوز گرانولوسیتی انسانی نامیده می‌شد).
	بورلیا بورگدورفری	بیماری لایم
	بورلیا گارینی	بیماری لایم
	بورلیا افضلی	بیماری لایم
	بورلیا و سایر گونه‌ها	تب راجعه اپیدمیک
	کوکسیلا بورنتی	تب کیو
	ارلیشیا چافنسیس	ارلیشیوز مونوسیتیک انسانی
	ارلیشیا اوینگی	ارلیشیوز گرانولوسیتیک سگی (انسانی)
	فرانسیسلا تولارنسیس	تولارمی
	ریکتزیا ریکتزی	تب لکه‌ای کوه‌های راکی
کک	ریکتزیا پرووازکی	تیفوس اسپورادیک
	ریکتزیا تایفی	تیفوس موشی
	یرسینیا پستیس	طاعون
شپش	بارتونلا کوینتانا	تب خندق
	ریکتزیا پرووازکی	تیفوس اپیدمیک
	بورلیا رکورانتیس	تب راجعه اپیدمیک
مایت	اورینتیا تسوتسوگاموشی	تیفوس بوته زار
	ریکتزیا آکاری	ریکتزیای تاولی
پشه خاکی	بارتونلا باسیلی فورمیس	بارتونلوز (بیماری کاریون (Carrion Disease))

فصل ۱۳

تشخیص آزمایشگاهی بیماری‌های باکتریایی

تشخیص آزمایشـگاهی بیماری‌های باکتریایی نیازمند این اسـت که نمونه مناسب جمع‌آوری شـود، در سیستم انتقالی مناسب سـریعاً به آزمایشـگاه تحویل داده شود و به شـیوه‌ای فرآوری گردد که با بالاترین میزان، شناسایی محتمل‌ترین پاتوژن‌هـا امکان‌پذیر گردد. جمع‌آوری نمونه مناسـب و انتقال سـریع آن به آزمایشـگاه بالینی عمدتاً وظیفه پزشـک فرد بیمـار می‌باشـد، در حالیکه میکروب شناس بالینی سیستم‌های انتقالی مناسب و روش شناسایی (مانند میکروسکوپ، کشت، شناسایی آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی و تسـت‌های بر پایه اسـید نوکلئیک) را انتخاب می‌نماید. این مسـئولیت‌ها عملاً انحصاری نیستند. میکروب شناس باید در مواردی که تشـخیص خاصی مدنظر است پزشک را راهنمایـی کند که چه نمونه‌هایی باید جمع‌آوری شـود و پزشـک نیز باید اطلاعات تشـخیص بالینی را در اختیار میکروب شـناس قرار دهد تا تسـت‌های صحیح، انتخاب شـوند. این فصل طوری طراحی شـده که یک مرور کلی در مـورد روش‌هـای جمع‌آوری و انتقـال نمونه به علاوه روش‌های مورد اسـتفاده در آزمایشـگاه‌های بالینی برای ردیابی و شناسـایی باکتری‌ها ارائـه می‌کند. از آنجایی که پوشـش دادن جامع این موضوع خـارج از حوزه این فصل اسـت بنابرایـن دانشـجویان می‌توانند جهـت اطلاعات بیشتر به اسـتنادهای موجود در فهرست هر فصل مراجعه کنند.

جمع‌آوری، انتقال و فرآوری نمونه

دسـتورالعمل‌ها در مورد جمع‌آوری مناسـب و انتقال نمونه‌هـا در ادامـه متن و در جدول ۱-۱۳ خلاصه شـده است.

خون

کشـت خون یکی از مهمترین روش‌های انجام شونده در آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بالینی است. موفقیت این تست مستقیماً به روش‌های مورد استفاده جهت جمع‌آوری نمونه خون وابسته اسـت. مهمترین فاکتوری که موفقیت کشـت خون را تعیین می‌کند حجم خون مـورد آزمایش اسـت. به عنوان مثال اگر به جای ۱۰ میلی‌لیتر خون، ۲۰ میلی‌لیتر کشت داده شود ۴۰ درصد بیشتر، کشت‌ها از نظر ارگانیسـم‌ها مثبت می‌شـوند، زیرا در بیشتر از نصف تمام بیماران سـپتیک کمتر از یک ارگانیسـم در هر میلی‌لیتر خون وجـود دارد. برای یک فرد بالـغ تقریبا ۲۰ میلی‌لیتر خون برای هر کشـت خون باید جمع‌آوری شود و به نسبت حجم کمتری باید از کودکان و نوزادان جمع‌آوری شـود. از آنجایی که بسیاری از بیماران بستری در بیمارستان مستعد عفونت‌های ناشی از ارگانیسـم‌های کلونیزه کننده پوست شان هسـتند، ضدعفونی دقیق پوست بیماران مهم است.

باکتریمـی (Bacteremia) و فونگمـی (Fungemia) بـه ترتیب به عنوان وجود باکتـری و قارچ در خون تعریف می‌شوند. این عفونت‌ها در مجموع تحت عنوان سپتی سمی (Septicemia) نامیده می‌شوند. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که سپتی سمی می‌تواند به صورت پایدار یا متناوب رخ دهد. سـپتی سـمی پایدار (Continuous Septicemia) عمدتاً در بیماران مبتلا به عفونت‌های درون عروقی (مانند اندوکاردیت، ترومبوفلبیـت سـپتیک (Thrombophlebitis Septic) و عفونت‌های مرتبط با کتترهای درون عروقی) یا سپسیس شـدید (مانند شوک سـپتیک) رخ می‌دهد. سـپتی سمی متنـاوب (Intermittent Septicemia) در بیمـاران مبتلا به عفونت‌هـای موضعی (مانند شـش‌ها، مجرای ادراری، بافت‌های نرم) رخ می‌دهد. سـپتی سـمی متناوب ممکن

جدول ۱-۱۳. جمع‌آوری نمونه برای باکتری‌های پاتوژن

نمونه	سیستم انتقال	حجم نمونه	سایر ملاحظات
خون: کشت باکتریایی معمولی	بطری‌های کشت خون با محیط‌های مغذی	بالغین: ۲۰ میلی لیتر در هر کشت بچه‌ها: ۵ تا ۱۰ میلی لیتر در هر کشت نوزادان: ۱ تا ۲ میلی لیتر در هر کشت	پوست باید با الکل ۷۰ درصد و سپس کلرهگزیدین ۰/۵ تا ۲ درصد ضدعفونی شود، برای هر مرحله سپتیک ۲ تا ۳ کشت باید جمع‌آوری شود. خون به نسبت مساوی در دو بطری حاوی محیط‌های مغذی تقسیم شود.
خون: باکتری‌های درون سلولی (مانند بروسلا، فرانسیسلا، گونه‌های نایسریا)	شبیه کشت‌های خون معمولی، سیستم لیز نمودن-سانتریفوژ (Lysis-centrifugation)	شبیه کشت‌های خون معمولی	ملاحظات شبیه کشت‌های معمولی خون می‌باشد. آزاد سازی باکتری‌های درون سلولی ممکن است احتمال جداسازی ارگانیسم را قویتر کند. گونه‌های نایسریا توسط برخی از ضد انعقادها (سدیم پلی آنتول سولفات (Sodium Polyanetholsulfonate)) مهار می‌شوند.
خون: گونه‌های لپتوسپیرا	لوله استریل حاوی هپارین	۱ تا ۵ میلی لیتر	نمونه‌گیری فقط در طی هفته اول بیماری ارزش دارد بعد از آن ادرار باید کشت داده شود.
مایع مغزی نخاعی	لوله پیچ دار استریل	کشت باکتری‌ها: ۱ تا ۵ میلی لیتر کشت مایکوباکتریومی: تا آنجا که ممکن است حجم زیاد باشد.	نمونه‌ها باید با انجام ضدعفونی جمع‌آوری شده و سریعاً به آزمایشگاه تحویل داده شوند و نباید در معرض گرما یا یخچال قرار گیرند.
سایر مایعات بدن که بصورت طبیعی استریل هستند (شکمی، ریوی، سینوویال و پری کاردیال)	حجم کم: لوله‌های در پیچ دار استریل حجم بالا: بطری کشت خون همراه با محیط مغذی	تا آن جا که ممکن است زیاد باشد.	نمونه‌ها با سوزن و سرنگ جمع‌آوری می‌شوند. از آنجایی که مقدار نمونه جمع‌آوری شده ناکافی است سواپ مناسب نیست. هوا نباید به درون بطری‌های کشت وارد شود زیرا از رشد بی‌هوازی‌ها جلوگیری می‌کند.
کتتر	لوله‌های در پیچ دار استریل یا ظرف نمونه	نامشخص	محل ورود باید با الکل ضدعفونی شود. کاتتر باید با انجام ضدعفونی از فرد در آزمایشگاه خارج شود. کتتر روی پلیت بلاد آگار گردانده می‌شود و سپس دور انداخته می‌شود.
تنفسی: گلو	سواپ در محیط انتقالی فرو برده می‌شود	نامشخص	در محل تورم سواب کشیده می‌شود. اگزودا در صورت وجود جمع‌آوری می‌شود و از تماس دادن با بزاق باید جلوگیری شود زیرا می‌تواند مانع از جداسازی استرپتوکوکوس‌های گروه A شود.
تنفسی: اپی گلوت	جمع‌آوری خون برای کشت	شبیه کشت خون	کشیدن سوآب روی اپی گلوت ممکن است باعث مسدود شدن کامل راه‌های تنفسی شود. کشت‌های خون برای تشخیص‌های اختصاصی باید جمع‌آوری شود.
تنفسی: سینوس‌ها	لوله یا ویال‌های بی‌هوازی استریل	۱ تا ۵ میلی لیتر	نمونه‌ها باید با سوزن یا سرنگ جمع‌آوری شوند، کشت نازوفارنکس یا اوروفارنکس ارزش ندارد. کشت باید برای باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی انجام شود.

جدول ۱-۱۳. جمع‌آوری نمونه برای باکتری‌های پاتوژن (ادامه)

نمونه	سیستم انتقال	حجم نمونه	سایر ملاحظات
تنفسی: راه‌های هوایی تحتانی	بطری در پیچ دار استریل، لوله یا ویال بی‌هوازی فقط برای نمونه‌های جمع‌آوری شده به وسیله جلوگیری از آلودگی با فلور مسیر تنفسی فوقانی	۱ تا ۲ میلی لیتر	خلط سینه: در صورت امکان قبل از جمع‌آوری نمونه بیمار دهان را با آب شستشو دهد. بیمار باید به طور عمیق سرفه کند و خلط مسیر تنفسی تحتانی مستقیماً وارد ظرف استریل شود. نمونه جمع شده نباید با بزاق آلوده شود. نمونه برونکوسکوپی: بی حس کننده‌ها می‌توانند از رشد باکتری جلوگیری کنند بنابراین نمونه گیری باید سریعاً انجام شود. اگر برنکوسکوپ حفاظت شده استفاده می‌شود کشت‌های بی‌هوازی می‌تواند انجام شود. آسپیراسیون مستقیم ریه: نمونه‌ها می‌توانند برای کشت باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی فرآوری شوند.
گوش	سرنگ بدون سوزن پوشش دار، لوله در پیچ دار استریل	هر اندازه که جمع‌آوری شده است.	نمونه باید با سرنگ و سوزن آسپیره شود. کشت دادن از گوش خارجی برای عفونت گوش میانی ارزش ندارد.
چشم	در کنار رختخواب به درون پلیت‌ها تلقیح شود (محکم بسته شود و سریعا به آزمایشگاه منتقل شود)	هر اندازه که جمع‌آوری شده است.	برای عفونت‌های روی سطح چشم، نمونه‌ها با سواپ یا خراش دادن قرنیه جمع‌آوری می‌شوند. برای عفونت‌های عمقی آسپیراسیون مایع زجاجیه انجام شود. همه نمونه‌ها باید در محیطهای مناسب تلقیح شوند تأخیر باعث از دست دادن ارگانیسم‌های مهم خواهد شد.
اگزوداها (ترشحات، درناژ، زخم)	سواپ به درون محیط انتقالی فرو برده شود، آسپیره کردن در لوله در پیچ دار استریل	باکتری‌ها: ۱ تا ۵ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: ۳ تا ۵ میلی لیتر	از آلوده شدن نمونه با مواد سطحی باید جلوگیری شود، نمونه‌ها اغلب برای کشت بی‌هوازی نامناسب هستند.
زخم‌ها (آبسه‌ها، چرک)	آسپیره کردن در لوله در پیچ دار استریل و یا لوله یا ویال بی‌هوازی استریل	۱ تا ۵ میلی لیتر از چرک	نمونه باید با سوزن و سرنگ استریل جمع‌آوری شود. از کورت (Curette) برای جمع‌آوری نمونه از پایه زخم‌ها استفاده می‌شود. از جمع‌آوری نمونه با سوآب خودداری شود.
بافت‌ها	لوله‌های در پیچ دار استریل، لوله یا ویال‌های هوازی استریل	نمونه از مرکز و حاشیه زخم باشد.	نمونه را باید بدون آلوده شدت در یک ظرف استریل قرار داد. برای جداسازی تعداد کم ارگانیسم‌ها باید حجم کافی نمونه ارسال شود.
ادرار: وسط ادرار	ظرف ادرار استریل	باکتری‌ها: ۱ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی لیتر	از آلوده شدن نمونه با باکتری‌های موجود در واژن و یورترا باید جلوگیری شود. اولین بخش ادرار باید دور ریخته شود. ارگانیسم‌ها می‌توانند به سرعت در ادرار رشد کنند، بنابراین نمونه باید سریع به آزمایشگاه ارسال شود یا در نگهدارنده‌های باکتریواستاتیک یا در یخچال نگهداری شود.

جدول ۱-۱۳. جمع‌آوری نمونه برای باکتری‌های پاتوژن (ادامه)

نمونه	سیستم انتقال	حجم نمونه	سایر ملاحظات
ادرار: از طریق کتتر	ظرف ادرار استریل	باکتری‌ها: ۱ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی لیتر	برای کشت‌های روتین نمونه‌های کتتر پیشنهاد نمی‌شود (خطر عفونت تحریک شده)، اولین بخش از نمونه جمع‌آوری شده به باکتری‌های مجاری ادراری آلوده است بنابراین باید دور ریخته شود، نمونه باید سریع به آزمایشگاه ارسال شود.
ادرار: آسپیراسیون Suprapublic	لوله یا ویال بی‌هوازی استریل	باکتری‌ها: ۱ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی لیتر	یک روش نمونه گیری تهاجمی است، بنابراین از آلودگی با باکتری‌های اورترال جلوگیری می‌شود، ولی تنها روش معتبر در دسترس برای جمع‌آوری نمونه برای کشت باکتری‌های بی‌هوازی است. غالباً برای جمع‌آوری نمونه از کودکان یا بالغین که قادر به جلوگیری از آلوده شدن نمونه نیستند، استفاده می‌شود.
نمونه‌های تناسلی (Genitals)	سواپ‌های طراحی شده مخصوص برای نایسریا گونوره و کلامیدیا وجود دارد.	نامشخص	از ناحیه التهابی یا اگزودا باید نمونه‌گیری شود. اندوسرویکس (نه واژن) و اورترا برای شناسایی بهینه باید کشت داده شود.
مدفوع (Stool)	ظرف در پیچ دار استریل	نامشخص	انتقال سریع به آزمایشگاه برای جلوگیری از تولید اسید (برای برخی از پاتوژن‌های روده‌ای باکتریوسید است) توسط باکتری‌های نرمال مدفوع لازم است، برای کشت بی‌هوازی مناسب نمی‌باشد، از آنجایی که نمونه در محیط‌های کشت مختلفی باید تلقیح شود سواپ برای جمع‌آوری نمونه مناسب نیست.

است یک نامگذاری غلط باشد زیرا این احتمال وجود دارد که تعداد ارگانیسم‌ها در خون نوسان داشته باشد نه اینکه کاملاً هیچ ارگانیسمی وجود نداشته باشد. زمان جمع‌آوری نمونه خون برای بیماران مبتلا به سپتی سمی پایدار، مهم نیست، ولی در بیماران مبتلا به سپتی سمی متناوب این زمان مهم می‌باشد. علاوه بر این از آنجاییکه علایم بالینی سپسیس (مانند تب، لرز و کاهش فشار خون) پاسخی به آزاد سازی اندوتوکسین‌ها یا اگزوتوکسین‌ها از ارگانیسم‌ها می‌باشد، این علایم یک ساعت پس از ورود ارگانیسم به خون رخ می‌دهند. بنابراین وقتی که بیمار تب‌دار می‌باشد ممکن است هیچ ارگانیسمی در خون نباشد یا تعدد آن‌ها کم باشد. به این دلیل توصیه می‌شود دو تا سه نمونه خون باید جمع‌آوری گردند.

اغلب نمونه‌های خون مستقیماً به درون بطری‌های حاوی محیط‌های مایع مغذی غنی شده (Enriched Nutrient Broths) تلقیح می‌شوند. برای اطمینان از حداکثر جداسازی ارگانیسم‌های مهم، هر کشت باید در دو بطری محیط تلقیح شود (۱۰ میلی‌لیتر خون در هر بطری). زمانی که این بطری‌های تلقیح شده به آزمایشگاه رسیدند باید در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شوند و در فواصل زمانی منظم برای تعیین رشد میکروبی مورد بررسی قرار گیرند. در اغلب آزمایشگاه‌ها این امر توسط دستگاه‌های اتوماتیک کشت خون صورت می‌گیرد. هنگامی که رشد مشاهده شد، این محیط‌های مایع را باید دوباره کشت داد تا ارگانیسم‌ها برای شناسایی و بررسی حساسیت ضدمیکروبی جداسازی شوند. اغلب ایزوله‌های مهم بالینی در طی ۱ تا ۲ روز اول انکوباسیون تشخیص داده می‌شوند، با این وجود تمام کشت‌ها برای حداقل ۵ تا ۷ روز باید انکوبه شوند. انکوباسیون طولانی‌تر معمولاً ضروری نمی‌باشد. از آنجایی که به طور تیپیک ارگانیسم‌های کمی در خون بیماران سپتیک وجود دارد انجام رنگ‌آمیزی گرم از خون جهت بررسی میکروسکوپی فاقد ارزش است.

مایع مغزی نخاعی

منتژیت باکتریایی (Bacterial Meningitis) بیماری خطرناکی است که اگر تشخیص عامل مسبب آن با تأخیر صورت گیرد با اختلال (Morbidity) و مرگ و میر (Mortality) بالایی همراه خواهد بود. از آنجایی که برخی پاتوژن‌های شایع حساس هستند (مانند نایسریا منتژیتیدیس، استرپتوکوکوس پنومونیه) نمونه‌های مایع مغزی نخاعی باید پس از نمونه‌گیری فوراً بررسی شوند. در هیچ شرایطی نمونه نباید در یخچال نگهداری شود یا مستقیماً در داخل انکوباتور قرار داده شود. پوست بیمار قبل از پونکسیون کمری (Lumbar Puncture) باید با الکل و ید ضد عفونی شود و مایع مغزی نخاعی به درون لوله‌های در پیچ دار استریل جمع‌آوری شود. زمانی که نمونه به آزمایشگاه میکروب شناسی می‌رسد آن را سانتریفیوژ کرده تا تغلیظ شود و از رسوب برای تلقیح در محیط‌های باکتری‌شناسی و انجام رنگ آمیزی گرم استفاده می‌شود. تکنسین آزمایشگاه در صورتی که بصورت میکروسکوپی یا در کشت ارگانیسم‌هایی را مشاهده نمود باید فوراً پزشک را مطلع کند. تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک (NAATs) هم‌اکنون بطور متداول برای شناسایی باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها در CSF انجام می‌شوند، از اینرو نمونه باید در ظرف‌های مناسبی به آزمایشگاه انتقال داده شوند.

انواعی از سایر مایعات به طور طبیعی استریل شامل مایعات شکمی (پریتوئن)، سینه (پلورال)، مایع سینوویال و اطراف قلب، ممکن است برای کشت باکتری شناسی مورد استفاده قرار گیرند. اگر بتوان از طریق آسپیراسیون حجم زیادی از مایع (مانند مایعات قفسه سینه یا شکمی) را جمع‌آوری کرد باید آن را به درون بطری‌های کشت خون حاوی محیط‌های کشت مغذی تزریق کرد. قسمت کمی از آن باید در درون لوله استریل جهت انجام رنگ‌آمیزی‌های مناسب (مانند گرم و یا اسید فست) به آزمایشگاه فرستاده شود. ارگانیسم‌هایی زیادی شامل مخلوطی از ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی با ایجاد عفونت در این محل‌ها مرتبط هستند. به همین دلیل رنگ آمیزی بیولوژیک برای شناسایی ارگانیسم‌های عامل عفونت مفید می‌باشد. از آنجایی‌که ممکن است ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی در نمونه وجود داشته باشد (به خاطر رقیق شدن ارگانیسم‌ها یا حذف میکروبی به وسیله پاسخ میزبان) بهتر است تا آنجاییکه ممکن است حجم زیادی از مایع کشت داده شود. به هر حال اگر میزان کمی از مایعات جمع‌آوری شده، نمونه را می‌توان مستقیماً به درون محیط آگار و محیط‌های مایع غنی شده تلقیح کرد. از آنجایی که ممکن است بی‌هوازی‌ها نیز در نمونه حضور داشته باشند (به ویژه نمونه‌های جمع‌آوری شده از عفونت‌های داخل شکمی یا تنفسی) نمونه نباید در معرض اکسیژن قرار گیرد و باید برای بی‌هوازی‌ها فرآوری شود.

نمونه‌های مجرای تنفسی فوقانی

اغلب عفونت‌های باکتریایی گلو توسط استرپتوکوکوس گروه A ایجاد می‌شود. سایر باکتری‌هایی که ممکن است ایجاد فارنژیت نمایند شامل کورینه *باکتریوم دیفتریه*، *بوردتلا پرتوسیس*، *نایسریا گونوره*، *کلامیدیوفیلا پنومونه* و *مایکوپلاسما پنومونیه* می‌باشند. به هر حال برای جداسازی این ارگانیسم‌ها تکنیک‌های خاصی لازم است. سایر ارگانیسم‌های بالقوه بیماریزا مانند *استافیلوکوکوس اورئوس*، *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *هموفیلوس آنفلوآنزا*، انتروباکتریاسیه و *پسودوموناس آئروژینوزا* ممکن است در حلق حضور داشته باشند ولی به ندرت سبب فارنژیت می‌شوند.

برای جمع‌آوری نمونه‌های گلو باید از سواب آلژینات کلسیم (Calcium Alginate) یا داکرون (Dacron) استفاده کرد. نواحی لوزه‌ای، پشت حلق و هر ناحیه دارای زخم یا ترشح باید نمونه‌گیری شود. از آلوده شدن نمونه‌ها با بزاق باید جلوگیری کرد زیرا باکتری‌های موجود در بزاق می‌توانند رشد بیش از حد داشته یا رشد استرپتوکوکوس‌های گروه A را مهار نمایند. اگر غشاء کاذب وجود داشته باشد (مانند آنچه در عفونت با کورینه *باکتریوم دیفتریه* مشاهده می‌شود) قسمتی از آن باید برداشته شود و برای کشت ارسال گردد. استرپتوکوکوس گروه A و کورینه باکتریوم دیفتریه نسبت به خشکی بسیار مقاومند به همین خاطر تدابیر خاصی برای انتقال نمونه به آزمایشگاه مورد نیاز نمی‌باشد. در مقابل، نمونه‌هایی که برای جداسازی *بوردتلا پرتوسیس* و *نایسریا گونوره* جمع‌آوری می‌شوند باید بلافاصله بعد از جمع‌آوری و قبل از ارسال به آزمایشگاه به محیط‌های کشت تلقیح

شوند. نمونه‌هایی که برای جداسازی *کلامیدوفیلا پنومونیه* و *مایکوپلاسما پنومونیه* تهیه شده‌اند باید در محیط انتقالی مخصوص (Special Transport Medium) به آزمایشگاه منتقل شوند.

استرپتوکوکوس‌های گروه A می‌توانند در نمونه بالینی مستقیماً از طریق استفاده از ایمونواسی‌ها برای ردیابی آنتی‌ژن اختصاصی گروه (Group-specific Antigen) شناسایی شوند. اگرچه این تست‌ها بسیار اختصاصی هستند و به آسانی در دسترس‌اند ولی تست‌های نسل قدیمی‌تر غیرحساس بودند و نمی‌توان از آن‌ها بعنوان روشی قابل اعتماد جهت تشخیص فارنژیت استرپتوکوکوسی گروه A استفاده کرد. تست‌های جدیدتر که از ایمونواسی‌های حساس‌تر و دستگاه‌های دیجیتال جهت خواندن نتیجه استفاده می‌کنند، همانند تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک، حساسیتی در حد کشت دارند.

سایر عفونت‌های مجرای تنفسی فوقانی می‌توانند اپی‌گلوت و سینوس‌ها را درگیر کنند. امکان انسداد کامل راه‌های تنفسی در نتیجه تلاش‌ها برای نمونه‌گیری از اپیگلوت وجود دارد (خصوصاً در کودکان) بنابراین این کشت‌ها هرگز نباید انجام شوند. تشخیص اختصاصی یک عفونت سینوسی نیازمند (۱) آسپیراسیون مستقیم از سینوس، (۲) انتقال مناسب نمونه‌ها در شرایط بی‌هوازی به آزمایشگاه (با استفاده از سیستمی که از قرار گرفتن بی‌هوازی‌ها در معرض اکسیژن و خشکی جلوگیری می‌کند)، (۳) فرآوری سریع، می‌باشد. کشت از نازوفارنکس و اروفارنکس مفید نیست و نباید استفاده شود. استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا، موراکسلا کاتارالیس، استافیلوکوکوس اورئوس و بی‌هوازی‌ها شایعترین پاتوژن‌هایی هستند که سبب ایجاد سینوزیت می‌گردند.

نمونه‌های مجرای تنفسی تحتانی

از روش‌های گوناگونی می‌توان برای جمع‌آوری نمونه از مجرای تنفسی تحتانی استفاده کرد. این روش‌ها شامل گرفتن خلط، تحریک با سالین، برونکوسکوپی و آسپیراسیون مستقیم از طریق دیواره قفسه سینه می‌باشد. از آنجاییکه باکتری‌های موجود در مجرای تنفسی فوقانی ممکن است خلط را آلوده کنند نمونه‌ها را با استفاده از میکروسکوپ می‌توان دقیقاً بررسی کرد تا به آلودگی دهانی شدید پی برد. نمونه‌هایی که حاوی سلول‌های اپی تلیال سنگفرشی فرآوان بوده و فاقد باکتری‌های عمده همراه با نوتروفیل‌ها می‌باشند نباید جهت کشت مورد فرآوری قرار گیرند. وجود سلول‌های اپی تلیال سنگفرشی نشان دهنده این است که نمونه با بزاق آلوده شده است. با استفاده از برونکوسکوپ‌های به طور اختصاصی طراحی شده یا آسپیراسیون مستقیم ریه جهت تهیه نمونه می‌توان از بروز چنین آلودگی‌هایی جلوگیری کرد. اگر عفونت ریوی ناشی از بی‌هوازی‌ها حدس زده می‌شود این روش تهاجمی باید انجام شود زیرا آلودگی نمونه با میکروب‌های مجرای تنفسی فوقانی، نمونه را بی‌ارزش می‌کند. اغلب پاتوژن‌های مجرای تنفسی تحتانی سریع رشد می‌کنند (در طی ۲ تا ۳ روز)، با این حال، بعضی از باکتری‌های کند رشد مانند نوکاردیاها و مایکوباکتریوم‌ها به انکوباسیون طولانی نیاز دارند.

گوش و چشم

تیمپانوسنتسیس (Tympanocentesis) (به معنی آسپیراسیون مایع از گوش میانی) برای تشخیص اختصاصی عفونت گوش میانی لازم است. از آنجایی که پاتوژن‌های شایع که سبب این عفونت‌ها می‌شوند (مانند استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلا کاتارالیس) به طور تجربی قابل درمان هستند در بیشتر بیماران آسپیراسیون مایع گوش میانی ضروری نیست. عفونت گوش خارجی معمولاً توسط پسودوموناس آئروژینوزا (گوش شناگر((Swimmer's Ear) و استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شود. در این موارد نمونه مناسب برای کشت، خراش دادن ناحیه درگیر گوش است.

جمع‌آوری نمونه‌ها برای تشخیص عفونت‌های چشمی مشکل است زیرا نمونه تهیه شده معمولاً بسیار کم بوده و ارگانسیم‌های نسبتاً کمی ممکن است وجود داشته باشند. نمونه‌های سطح چشم باید قبل از بی حسی موضعی با استفاده از سوآب گرفته شوند بعد از آن در صورت نیاز از خراشیدن قرنیه استفاده می‌شود. نمونه‌های داخل چشمی توسط آسپیراسیون مستقیم چشم جمع‌آوری می‌گردند. نمونه‌ها باید هنگام جمع‌آوری نمونه و قبل از ارسال آن‌ها به آزمایشگاه در محیط‌های کشت تلقیح شوند. اگرچه

اغلب پاتوژن‌های شایع چشم (مانند *استافیلوکوکوس اورئوس*، *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *هموفیلوس آنفلوآنزا*، *پسودوموناس آئروژینوزا* و *باسیلوس سرئوس*) رشد سریعی دارند ولی بعضی از آن‌ها نیاز به انکوباسیون طولانی مدت دارند (مانند *استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی*) یا برخی از آن‌ها به محیط کشت اختصاصی نیاز دارند (مانند *نایسریا گونوره* و *کلامیدیا تراکوماتیس*).

زخم‌ها، آبسه‌ها و بافت‌ها

زخم‌های باز و دارای ترشح اغلب اوقات می‌توانند با ارگانیسم‌های بالقوه بیماریزا که با فرآیند عفونی خاصی مرتبط نیستند کلونیزه شوند. بنابراین مهم است که بعد از تمیز کردن سطح، نمونه‌گیری از بخش عمقی زخم صورت گیرد. تا آنجا که امکان دارد از به کار بردن سوآب باید پرهیز کرد زیرا گرفتن نمونه توسط سوآب بدون آلوده شدن آن به ارگانیسم‌های موجود در سطح، بسیار دشوار است. همچنین آسپیره کردن آبسه بسته با جمع‌آوری نمونه از مرکز و دیواره آبسه انجام شود. در واقع جمع‌آوری چرک از یک آبسه معمولاً ارزشی ندارد زیرا اغلب ارگانیسم‌ها در پایه آبسه، نسبت به مرکز، به طور فعال تکثیر می‌یابند. ترشحات ناشی از عفونت‌های بافت نرم را می‌توان توسط آسپیراسیون جمع‌آوری کرد. اگر کشیدن ترشحات امکانپذیر نباشد می‌توان مقدار کمی سالین وارد بافت کرد و سپس برای کشت نمونه‌گیری نمود. سالین حاوی نگهدارنده باکتریسیدال نباید استفاده شود.

بافت‌ها باید از قسمت‌های نمایانگر پروسه عفونت تهیه شده و تا جاییکه ممکن است چندین نمونه گرفته شود. نمونه بافتی باید به لوله‌های درپیچ دار انتقال داده شوند و اگر مقدار نمونه کم بود برای جلوگیری از خشک شدن آن می‌توان سالین استریل اضافه نمود (مانند نمونه بیوپسی). نمونه بافت همچنین برای آزمایشات بافت شناسی باید ارائه شود. از آنجا که جمع‌آوری نمونه‌های بافتی نیاز به روش‌های تهاجمی دارد باید دقت کرد که نمونه مناسب گرفته شود و اطمینان حاصل کرد که آن برای تمام ارگانیسم‌هایی که ممکن است عامل عفونت باشند، کشت داده می‌شود. این مسئله به رابطه نزدیک بین پزشک و میکروب شناس بستگی دارد.

ادرار

ادرار یکی از شایعترین نمونه‌هایی است که برای کشت فرستاده می‌شود. از آنجایی که باکتری‌های بالقوه بیماریزا مجرای ادرار را کلونیزه می‌کنند، قسمت اول ادرار که به وسیله دفع ادرار یا کتتر جمع‌آوری می‌گردد باید دور ریخته شود. پاتوژن‌های مجرای ادراری می‌توانند در ادرار نیز رشد کنند بنابراین نباید در انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه تأخیری به وجود آید. اگر امکان کشت سریع نمونه وجود ندارد باید آن را در یخچال یا در محیط‌های نگهدارنده ادرار حاوی مواد باکتریواستاتیک (Bacteriostatic Urine Preservative) قرار داد. وقتی نمونه ادرار به آزمایشگاه رسید ۱ تا ۱۰ میکرولیتر از آن را روی هر محیط کشت (معمولا یک محیط آگار غیر انتخابی و یک محیط انتخابی) تلقیح می‌کنند. این امر به این دلیل انجام می‌شود که تعداد ارگانیسم‌های موجود در ادرار، برای دستیابی به اهمیت ایزوله‌ها بسیار مفید است، هر چند تعداد کم ارگانیسم در بیماران مبتلا به چرک ادراری (Pyuria) از نظر بالینی می‌تواند مهم باشد. روش‌های متعدد آزمایش ادرار (مانند تست‌ها بیوشیمیایی و رنگ آمیزی‌های میکروسکوپی) در دسترس می‌باشند و به به طور وسیع استفاده می‌شوند ولی این روش‌ها را نمی‌توان توصیه کرد زیرا آن‌ها در تشخیص باکتریوری (Bacteriuria) درجه پایین ولی دارای اهمیت از نظر بالینی همواره غیر حساس می‌باشند.

نمونه‌های تناسلی

علی‌رغم باکتری‌های گوناگونی که با بیماری‌های منتقله از راه جنسی مرتبط می‌باشند، اغلب آزمایشگاه‌ها به شناسایی نایسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس توجه دارند. به طور سنتی این موضوع با تلقیح نمونه در سیستم کشت انتخابی برای این ارگانیسم‌ها صورت می‌گرفت. با این وجود این روش کندی بود و ۲ روز یا بیشتر برای به دست آوردن یک جواب مثبت لازم است و حتی برای شناسایی قطعی ایزوله‌ها به زمان زیادتری نیاز می‌باشد. همچنین مشاهده شد که کشت روش غیر حساسی است زیرا ارگانیسم‌ها بسیار حساس می‌باشند و در طی انتقال تحت شرایط نامناسب به سرعت از بین می‌روند. به همین دلایل هم اکنون از روش‌های غیر کشت مختلفی استفاده

می‌شود. متداولترین روش‌ها، روش‌های تکثیر نوکلئیک اسید (مانند تکثیر توالی‌های اسید دزوکسی ریبونوکلئیک اسید [DNA] اختصاصی گونه به وسیله واکنش زنجیره پلی مراز (PCR) یا دیگر روش‌ها) برای هر دو ارگانیسم می‌باشد. ردیابی این توالی‌های تکثیر شده هم حساس و هم اختصاصی است. نمونه ادرار می‌تواند برای این تست‌ها استفاده شود، اما بر خلاف نمونه‌های جمع‌آوری شونده برای تشخیص سیستیت (Cystitis) باید قسمت اول ادرار خروجی برای تشخیص اورتریت مورد آزمایش قرار گیرد.

باکتری مهم دیگری که ایجاد بیماری منتقله از طریق جنسی می‌کند ترپونما پالیدوم عامل اتیولوژیک سیفلیس می‌باشد. این ارگانیسم را نمی‌توان در آزمایشگاه بالینی کشت داد بنابراین از روش میکروسکوپی یا سرولوژی برای تشخیص استفاده می‌گردد. مواد موجود در زخم‌ها باید با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک (Darkfield Microscopy) مورد بررسی قرار گیرد زیرا این ارگانیسم بسیار نازک می‌باشد که بتوان آن را با میکروسکوپ زمینه روشن مشاهده نمود. علاوه بر این هنگامی که این ارگانیسم در معرض هوا یا شرایط خشک قرار می‌گیرد به سرعت از بین می‌روند بنابراین آزمایش میکروسکوپی باید در هنگام جمع‌آوری نمونه انجام شود.

نمونه‌های مدفوع

انواع زیادی از باکتری‌ها می‌توانند سبب عفونت‌های دستگاه گوارش شوند. برای اینکه این باکتری‌ها در کشت جداسازی شوند نمونه کافی مدفوع باید جمع‌آوری شود (معمولاً در بیماران دارای اسهال مشکل نیست) و به شیوه‌ای به آزمایشگاه انتقال داده شود که از زنده ماندن ارگانیسم ایجاد کننده عفونت مطمئن بود و درون محیط‌های انتخابی مناسب تلقیح شود. از آنجایی که برای جداسازی پاتوژن‌های مختلف، نمونه باید در محیط‌های انتخابی متعددی تلقیح شود سوآب‌های رکتال نباید پذیرش شوند. مقدار مدفوع جمع‌آوری شده روی سوآب ممکن است کافی نباشد.

نمونه‌های مدفوع باید در یک ظرف تمیز جمع‌آوری شوند و سپس به داخل یک ظرف محکم بسته شده ضدآب انتقال داده شوند. نمونه‌ها را باید سریعاً به آزمایشگاه انتقال داد تا از تغییرات اسیدی مدفوع (ایجاد شده به وسیله متابولیسم باکتریایی) که برای برخی از ارگانیسم‌ها (مانند شیگلا) سمی می‌باشند، جلوگیری شود. اگر تأخیری در ارسال پیش بینی می‌شود مدفوع باید با مواد نگهدارنده از قبیل محیط انتقالی کری بلایر (Cary–Blair Transport Medium) یا فسفات بافر (Phosphate Buffer) مخلوط شده با گلیسرول (Glycerol) مخلوط شود. با این وجود معمولاً انتقال سریع نمونه به آزمایشگاه همیشه بر استفاده از هر محیط انتقالی، ارجح است.

اگر پاتوژن روده‌ای خاصی مورد نظر می‌باشد مهم است که به آزمایشگاه اطلاع داده شود زیرا این مسئله به آزمایشگاه کمک می‌کند که محیط کشت اختصاصی مناسب انتخاب کند. برای مثال اگرچه گونه‌های ویبریو می‌توانند روی محیط‌های متداول مورد استفاده جهت کشت نمونه‌های مدفوع رشد کنند استفاده از محیط‌های انتخابی ویبریو جداسازی و شناسایی سریع این ارگانیسم را تسهیل می‌کند. علاوه بر این برخی از ارگانیسم‌ها به طور معمول به وسیله روش‌های آزمایشگاهی جداسازی نمی‌شوند (برای مثال اشریشیاکلی انتروتوکسیژنیک می‌تواند روی محیط‌های کشت متداول رشد کند ولی نمی‌توان آن را به راحتی از اشریشیاکلی غیر بیماریزا تشخیص داد). همچنین بسیاری از ارگانیسم‌های دیگر هم ممکن است در کشت مدفوع شناسایی نشوند زیرا بیماری در نتیجه توکسین تولید شده در غذا ایجاد می‌شود و نه به دلیل رشد ارگانیسم در مجرای گوارش (مانند استافیلوکوکوس اورئوس و باسیلوس سرئوس). اگر پاتوژن خاصی مورد نظر می‌باشد میکروب شناس باید بتواند تست مناسبی انتخاب نماید (مانند کشت، سنجش توکسین، تکثیر اسیدنوکلئیک). کلستریدیوم دیفیسیل یک عامل مهم بیماری گوارشی مرتبط با آنتی‌بیوتیک است. هر چند اگر نمونه‌ها سریعاً به آزمایشگاه تحویل داده شوند ارگانیسم می‌تواند از نمونه‌های مدفوعی کشت داده شود اما اختصاصی‌ترین روش تشخیص عفونت شناسایی توکسین‌های کلستریدیوم دیفیسیل مسئول ایجاد عفونت یا ژن‌های کدکننده این توکسین‌ها در عصاره‌های مدفوعی است. حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست‌ها برای تشخیص بیماری کلستریدیوم دیفیسیل شناسایی ژن‌های توکسین به وسیله تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک است.

این تست‌ها همچنین به صورت آزمایش‌های تجاری برای شناسایی شایع‌ترین پاتوژن‌های روده‌ای باکتریایی، ویروسی و انگلی در دسترس هستند.

از آنجایی که بسیاری از باکتری‌های پاتوژن و غیر پاتوژن در نمونه‌های مدفوعی وجود دارند اغلب برای اینکه پاتوژن روده‌ای جدا شود و شناسایی گردد ۳ روز زمان نیاز است. به این دلیل کشت‌های مدفوع جهت تأیید تشخیص بالینی استفاده می‌شوند و در صورت مشخص شدن پاتوژن، درمان نباید تا زمان نتایج، کشت به تأخیر بیافتد. جایگزین کشت یا ایمونواسی‌ها استفاده از NAAT مولتی پلکس بالا است که می‌تواند شایع‌ترین پاتوژن‌های روده‌ای باکتریایی، ویروسی و انگلی را در طی ۱ تا ۳ ساعت مستقیماً در نمونه‌های سواپ مدفوعی شناسایی کند. این تست‌ها به سرعت تست انتخابی می‌شوند زیرا آنها حساس‌تر از کشت هستند و می‌توانند پاتوژن‌های شایع که به راحتی قابل افتراق از باکتری‌های نرمال روده‌ای نیستند را شناسایی کند (مثلاً اشرشیاکلی پاتوژنیک از اشرشیاکلی روده‌ای نرمال) و نتایج بجای چند روز در طی چند ساعت آماده می‌شوند.

ردیابی و شناسایی باکتریایی

شناسایی باکتری‌ها در نمونه‌های بالینی به وسیله ۵ روش کلی انجام می‌شود: (۱) میکروسکوپی، (۲) ردیابی آنتی ژن‌های باکتریایی، (۳) ردیابی اسیدهای نوکلئیک باکتریایی اختصاصی، (۴) کشت، و (۵) ردیابی پاسخ آنتی بادی به باکتری‌ها (سرولوژی). تکنیک‌های اختصاصی مورد استفاده برای این روش‌ها در فصل‌های گذشته ارائه شده است و در این فصل تکرار نمی‌شود. با این وجود در جدول ۲-۱۳ ارزش نسبی هر روش برای شناسایی ارگانیسم‌های بحث شده در فصل‌های ۱۵ تا ۳۲ خلاصه شده است.

اگرچه بسیاری از ارگانیسم‌ها را می‌توان به طور اختصاصی به وسیله تکنیک‌های گوناگونی شناسایی نمود اما متداول‌ترین روشی که در آزمایشگاه‌های تشخیصی استفاده می‌شود شناسایی ارگانیسم جدا شده از کشت به وسیله تست‌های بیوشیمیایی است. در تعداد زیادی از آزمایشگاه‌های بیمارستان آموزشی و آزمایشگاه‌های مرجع، جهت شناسایی باکتری، تعداد زیادی از روش‌های بیوشیمیایی با روش‌هایی مانند توالی‌یابی ژن‌های اختصاصی باکتریایی (مانند ژن 16S rRNA) یا روش‌های پروتئومیک (proteomic) مانند Mass Spectrometry matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) جایگزین شده است. ما بر این باوریم که دانشجویانی که از این کتاب استفاده می‌نمایند علاقه‌مند به جزئیات شناسایی میکروبی نمی‌باشند. کسانی که علاقه‌مند هستند باید به کتاب‌هایی از قبیل *میکروبیولوژی تشخیصی & Scott's Bailey* و *راهنمای ASM میکروبیولوژی بالینی* و *کتاب‌های مروری* که به صورت اختصاصی این موضوع را پوشش می‌دهند، مراجعه کنند.

برای همه دانشجویان مهم است ارزش این موضوع را بدانند که درمان ضد میکروبی تجربی می‌تواند بر پایه شناسایی اولیه ارگانیسم با استفاده از میکروسکوپ و مورفولوژیکی میکروسکوپی و تست‌های سریع بیوشیمیایی انتخاب شده بنا شده باشد. برای مثال‌های اختصاصی به جدول ۳-۱۳ مراجعه نمایید.

تست‌های حساسیت ضد میکروبی

نتایج آزمایشگاهی (in vitro) تست تعیین حساسیت ضد میکروبی برای انتخاب عوامل شیمی درمانی فعال علیه ارگانیسم‌های ایجاد کننده عفونت با ارزش هستند. کارهایی وسیعی در تلاش برای استاندارد کردن روش‌های مورد آزمایش و اثبات ارزش پیش‌بینی بالینی نتایج، انجام شده است. علی‌رغم این تلاش‌ها، تست‌های آزمایشگاهی (in vitro)، اندازه‌گیری اثر آنتی‌بیوتیک علیه ارگانیسم تحت شرایط خاص می‌باشد. انتخاب یک آنتی‌بیوتیک و نتیجه بیماری به وسیله بسیاری از فاکتورهای غیر وابسته شامل خصوصیات فارماکوکینتیک آنتی‌بیوتیک، سمیت دارو، بیماری بالینی و وضعیت کلی بیمار از نظر پزشکی تحت تاثیر قرار می‌گیرد. از اینرو برخی ارگانیسم‌ها که به یک آنتی‌بیوتیک حساس هستند در یک عفونت باقی خواهند ماند و برخی از ارگانیسم‌ها که به یک آنتی بیوتیک مقاوم می‌باشند حذف خواهند گردید. برای مثال به دلیل اینکه اکسیژن (Oxygen) جهت ورود آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides) به درون سلول باکتریایی مورد نیاز می‌باشد بنابراین این آنتی‌بیوتیک‌ها در آبسه بی‌هوازی مؤثر

جدول ۲-۱۳-۳. روشهای شناسایی باکتریها

Organism	DETECTION METHODS				
	Microscopy	Antigen Detection	NAAT	Culture	Antibody Detection
GRAM-POSITIVE COCCI					
Staphylococcus aureus	A	D	B	A	D
Streptococcus pyogenes	B	A	A	A	B
S. agalactiae	B	B	A	A	D
S. pneumoniae	A	B	A	A	D
Enterococcus spp.	A	D	B	A	D
GRAM-POSITIVE RODS					
Bacillus anthracis	B	D	B	A	D
B. cereus	B	D	D	A	D
Listeria monocytogenes	A	D	D	A	D
Erysipelothrix rhusiopathiae	A	D	D	A	D
Corynebacterium diphtheriae	B	D	C	A	D
Corynebacterium, other spp.	A	D	D	A	D
Tropheryma whipplei	B	D	A	D	D
ACID-FAST AND PARTIALLY ACID-FAST RODS					
Nocardia spp.	A	D	D	A	D
Rhodococcus equi	A	D	D	A	D
Mycobacterium tuberculosis	A	B	A	A	C
M. leprae	A	D	D	D	B
Mycobacterium, other spp.	A	D	D	A	D
GRAM-NEGATIVE COCCI					
Neisseria gonorrhoeae	A	D	A	A	D
N. meningitidis	A	B	D	A	D
Moraxella catarrhalis	A	D	D	A	D
GRAM-NEGATIVE RODS					
Escherichia coli	A	B	B	A	D
Salmonella spp.	B	D	A	A	B
Shigella spp.	B	D	A	A	D
Yersinia pestis	B	C	A	A	C
Y. enterocolitica	B	D	A	A	B
Enterobacteriaceae, other genera	A	D	D	A	D
Vibrio cholerae	B	D	A	A	D
Vibrio, other spp.	B	D	A	A	D
Aeromonas spp.	B	D	A	A	D
Campylobacter spp.	B	A	A	A	D
Helicobacter pylori	B	A	B	B	A
Pseudomonas aeruginosa	A	D	D	A	D
Burkholderia spp.	A	D	D	A	D
Acinetobacter spp.	A	D	D	A	D
Haemophilus influenzae	A	B	B	A	D
H. ducreyi	B	D	C	A	D
Bordetella pertussis	B	C	A	B	A
Brucella spp.	B	C	D	A	B

جدول ۲-۱۳. روشهای شناسایی باکتریها (ادامه)

Organism	DETECTION METHODS				
	Microscopy	Antigen Detection	NAAT	Culture	Antibody Detection
Francisella tularensis	B	C	D	A	B
Legionella spp.	B	A	A	A	B
Bartonella spp.	C	D	B	A	A
ANAEROBES					
Clostridium perfringens	A	D	D	A	D
C. tetani	B	D	D	A	D
C. botulinum	B	A	D	B	D
C. difficile	C	A	A	B	D
Anaerobic gram-positive cocci	A	D	D	A	D
Anaerobic gram-positive rods	A	D	D	A	D
Anaerobic gram-negative rods	A	D	D	A	D
SPIRAL-SHAPED BACTERIA					
Treponema pallidum	B	D	D	D	A
Borrelia burgdorferi	C	A	A	B	A
Borrelia, other spp.	A	D	D	D	D
Leptospira spp.	B	D	B	B	A
MYCOPLASMA AND OBLIGATE INTRACELLULAR BACTERIA					
Mycoplasma pneumoniae	D	C	A	B	A
M. genitalium	D	D	A	B	D
Rickettsia spp.	B	D	B	D	A
Orientia spp.	B	C	B	C	A
Ehrlichia spp.	B	C	B	C	A
Anaplasma spp.	B	C	B	C	A
Coxiella burnetii	C	C	B	C	A
Chlamydia trachomatis	B	B	A	B	D
C. pneumoniae	D	D	A	D	B
C. psittaci	D	D	A	D	A

A, Test generally useful for diagnosis; *B*, test useful under certain circumstances or for the diagnosis of specific forms of disease; *C*, test generally not used in diagnostic laboratories or used only in specialty reference laboratories; *D*, test generally not useful; *NAAT*, nucleic acid amplification test.

نیستند. همچنین غلظت‌های بسیار بالا از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند وارد ادرار شوند بنابراین باکتری‌های مقاوم ایجادکننده عفونت ادراری می‌توانند توسط این غلظت‌های ادراری خیلی بالا برخی آنتی‌بیوتیک‌ها، حذف گردند.

دو شکل کلی تست تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در آزمایشگاه‌های بالینی انجام می‌شوند: تست‌های رقیق‌سازی در محیط براث (Broth Dilution Tests) و تست‌های دیفیوژن آگار (Agar Diffusion Tests). برای تست‌های رقیق‌سازی رقت‌های متوالی از یک آنتی‌بیوتیک در یک محیط مغذی تهیه می‌شوند و سپس غلظت استاندارد از باکتری مورد نظر به درون محیط تلقیح می‌شود. پس از یک شب انکوباسیون کمترین غلظتی از آنتی‌بیوتیک که توانسته از رشد باکتری‌ها جلوگیری کند را تحت عنوان حداقل غلظت مهاری (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)) می‌نامند. برای تست‌های دیفیوژن آگار غلظت استانداردی از باکتری‌ها روی سطح یک محیط آگار پخش می‌شود و سپس دیسک‌ها یا نوارهای کاغذی اشباع شده با آنتی‌بیوتیک‌ها روی سطح آگار قرار داده می‌شوند. پس از یک شبانه روز انکوباسیون ناحیه‌ای از رشد مهار شده در اطراف دیسک‌ها یا نوارهای کاغذی مشاهده می‌شود. اندازه ناحیه مهاری بیان کننده فعالیت آنتی بیوتیک می‌باشد. ارگانیسمی که به یک آنتی‌بیوتیک حساس‌تر است دارای ناحیه بزرگتری از رشد مهار شده می‌باشد. به وسیله استاندارد کردن شرایط تست برای تست‌های دیفیوژن آگار، ناحیه مهاری بیان کننده میزان

جدول ۳-۱۳ . شناسایی اولیه باکتری‌های جدا شده در کشت

ارگانیسم	خصوصیات
استافیلوکوکوس اورئوس	کوکسی گرم مثبت خوشه‌ای، کلونی‌های بزرگ بتاهمولیز، کاتالاز مثبت، کوآگولاز مثبت.
استرپتوکوکوس پایوژنز	کوکسی‌های گرم مثبت با زنجیره بلند،کلونی‌های کوچک با منطقه بزرگ بتاهمولیز، کاتالاز منفی، PYR مثبت (ال-پیرولیدونیل آریل آمیداز).
استرپتوکوکوس پنومونیه	کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت و با زنجیره کوتاه، کلونی‌های کوچک آلفاهمولیتیک، کاتالاز منفی، حلال در صفرا.
گونه‌های انتروکوکوس	کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت و با زنجیره کوتاه، کلونی‌های بزرگ آلفاهمولیتیک یا غیر همولیتیک، کاتالاز منفی، PYR مثبت.
لیستریا منوسایتوژنز	باسیل‌های کوچک گرم مثبت، کلونی‌های کوچک و بتاهمولیتیک ضعیف، حرکت خاص (Tumbling).
گونه‌های نوکاردیا	باسیل‌های منشعب، رشته‌ای و نازک که به طور ضعیف رنگ می‌گیرند (گرم و اسید فست اصلاح شده)، کند رشد، کلونی‌های کرک‌دار (Fuzzy Colonies) (هیف‌های هوایی (Aerial Hyphae)).
رودوکوکوس اکوئی	در ابتدا بصورت باسیل‌های غیرمنشعب، در کشت‌های کهنه‌تر به صورت کوکسی، به طور ضعیف رنگ می‌شوند (گرم و اسید فست اصلاح شده)، کند رشد، کلونی‌های صورتی قرمز (Pink-red Colonies).
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	باسیل‌های به شدت اسید فست، کند رشد، کلونی‌های فاقد پیگمان، با استفاده از پروب‌های ملکولی اختصاصی شناسایی می‌شود.
انتروباکتریاسیه	باسیل‌های گرم منفی با رنگ آمیزی قطبی (پررنگ‌تر در انتهاها)، به طور تیپیک سلول‌های تکی، کلونی‌های بزرگ، رشد روی محیط مک کانکی آگار (ممکن است لاکتوز را تخمیر کنند یا تخمیر نکنند)، اکسیداز منفی.
پسودوموناس آئروژینوزا	باسیل‌های گرم منفی با رنگ آمیزی یکنواخت، کلونی‌هایی منتشر و بزرگ با فلوروسنت سبز، معمولاً بتاهمولیتیک، بوی میوه (شبیه انگور)، رشد روی محیط مک کانکی آگار (غیرتخمیرکننده)، اکسیداز مثبت.
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا	باسیل‌های گرم منفی با رنگ آمیزی یکنواخت، معمولاً به صورت جفت جفت، رنگ سبز زیتونی در محیط بلاد آگار، رشد روی محیط مک کانکی آگار (غیر تخمیرکننده)، اکسیداز منفی.
گونه‌های اسینتوباکتر	کوکوباسیل‌های گرم منفی بزرگ به صورت سلول‌های تکی یا جفت جفت، رنگ کریستال ویوله را در خود حفظ می‌کنند و ممکن است شبیه چربی و کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت دیده می‌شود، رشد روی محیط بلاد آگار، رشد روی محیط مک کانکی آگار (ممکن است لاکتوز را اکسید نموده و رنگ ضعیف بنفش ایجاد نماید)، اکسیداز منفی.
گونه‌های کمپیلوباکتر	باسیل‌های گرم منفی نازک و خمیده، آرایش یافته به صورت جفت جفت (جفت‌های S شکل (S-shaped))، روی محیط‌های خیلی انتخابی برای کمپیلوباکتر رشد می‌کند، روی محیط‌های معمولی (مانند بلاد آگار، شکلات آگار یا مک کانکی آگار) رشد نمی‌کند.
گونه‌های هموفیلوس	کوکوباسیل‌های کوچک گرم منفی آرایش یافته بصورت سلول‌های تکی، رشد در شکلات آگار، عدم رشد روی بلاد آگار و مک کانکی آگار، اکسیداز مثبت.
گونه‌های بروسلا	کوکوباسیل‌های بسیار کوچک و گرم منفی آرایش یافته به صورت سلول‌های تکی، کند رشد، عدم رشد روی مک کانکی آگار، دارای خطر زیستی (Biohazard).
گونه‌های فرانسیسلا	کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک آرایش یافته بصورت سلول‌های تکی، کند رشد، عدم رشد روی بلاد آگار یا مک کانکی آگار، دارای خطر زیستی (Biohazard).
گونه‌های لژیونلا	باسیل‌های گرم منفی نازک رنگ گیرنده بصورت ضعیف، کند رشد، رشد روی محیط‌های اختصاصی، عدم رشد روی بلاد آگار یا شکلات آگار یا مک کانکی آگار.

جدول ۳-۱۳. شناسایی اولیه باکتری‌های جدا شده در کشت (ادامه)

ارگانیسم	خصوصیات
کلستریدیوم پرفرنجنس	باسیل‌های زاویه‌دار بزرگ که اسپورها مشاهده نمی‌شود، کلونی‌های منتشر با رشد تند با همولیز دو منطقه‌ای (هاله بزرگ آلفا همولیتیک بوده و هاله داخلی بتاهمولیتیک)، بی‌هوازی مطلق.
گروه باکتروئیدس فراژیلیس	باسیل‌های گرم منفی پلئومورفیک (با طول‌های متغییر) رنگ پذیرنده بصورت ضعیف، رشد سریع تحریک شونده توسط صفرا موجود در محیط‌ها، بی‌هوازی اجباری.

MIC می‌باشد. علاوه بر این، یک شرکت تجاری تستی را طراحی کرده که در آن میزان MIC مستقیما به وسیله هاله مهاری رشد در اطراف نواری که حاوی غلظت‌های درجه‌بندی شده آنتی‌بیوتیک از نوک نوار تا انتهای نوار می‌باشد، اندازه‌گیری می‌شود.

تست‌های رقیق‌سازی در محیط براث در اصل در لوله‌های تست انجام می‌شدند و از نظر کاری بسیار فشرده بودند. سیستم‌های تهیه شده بصورت تجاری هم اکنون در دسترس می‌باشند که در این سیستم‌ها رقت‌های آنتی بیوتیکی در ظرف‌های میکروتیتر آماده شده‌اند و تلقیح به ظرف‌ها و تفسیر MICها بصورت اتوماتیک انجام می‌شود.

عیب این سیستم‌ها این است که طیف آنتی‌بیوتیک‌های مختلف به وسیله کارخانه تعیین می‌شود و تعداد رقت‌های هر آنتی بیوتیک محدود است. از این رو این نتایج ممکن است برای آنتی‌بیوتیک‌هایی که جدیداً معرفی شده‌اند در دسترس نباشد. تست‌های دیفیوژن از نظر حجم کاری، سنگین هستند و تفسیر اندازه ناحیه مهاری می‌تواند ذهنی باشد با این وجود مزیت این تست‌ها در این است که عملاً هر آنتی بیوتیکی می‌تواند تست شود. توانایی هر دو روش تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی برای پیش‌بینی پاسخ بالینی به یک آنتی‌بیوتیک، برابر است. بنابراین انتخاب تست‌ها به وسیله ملاحظات عملی تعیین می‌شود.

سؤال‌ها

۱. مهمترین فاکتور موثر در جداسازی میکروارگانیسم‌ها در خون جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به سپسیس کدام است؟

۲. کدام ارگانیسم‌ها عاملین مهم فارنژیت باکتریایی می‌باشند؟

۳. چه معیارهایی برای ارزیابی کیفیت نمونه مجرای تنفسی تحتانی باید استفاده شود؟

۴. چه روش‌هایی برای شناسایی سه مورد از شایع‌ترین باکتری‌های ایجاد کننده بیماری‌های منتقله از طریق جنسی استفاده می‌شوند؟

پاسخ‌ها

۱. رمز موفقیت کشت نمونه خون در بیماران مبتلا به فانگمی یا باکتریمی، به حجم خون کشت شده بستگی دارد اغلب بیماران با علایم کلینیکی سپتیک، دارای کمتر از یک ارگانیسم در هر میلی‌لیتر هستند. برای بدست آوردن ارگانیسم به طور اپتیمم توصیه شده است که از افراد بالغ برای هر بار کشت خون، ۲۰ میلی‌لیتر خون گرفته شود و این حجم در کودکان و نوزادان کمتر باشد. دو یا سه بار در مدت ۲۴ ساعت باید برای کشت، نمونه خون تهیه شود.

۲. *استرپتوکوکوس پایوژنز استرپتوکوکوس* گروه (A) شایع‌ترین باکتری بدست آمده از فارنژیت است. سایر باکتری‌هایی که باعث فارنژیت می‌شوند شامل *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* (*استرپتوکوکوس* گروه C و G)، *آرکانوباکتریوم همولیتکیوم*، *نایسریا گونوره*، *کلامیدوفیلا پنومونیه* و *مایکوپلاسما پنومونیه* است. *کورینه باکتریوم دیفتریه* و *بوردتلا پرتوسیس* نیز می‌توانند باعث فارنژیت شوند ولی در ایالات متحده غیرشایع هستند.

۳. ارگانیسم‌هایی که باعث عفونت مجرای تنفسی تحتانی (مانند پنومونیه، برونشیت، آبسه ریه) می‌شوند اغلب از مجرای تنفسی فوقانی ناشی می‌شوند. نمونه مناسب برای تشخیص عفونت مجرای تنفسی تحتانی باید فاقد آلودگی مجرای تنفسی فوقانی باشد. این مسئله در آزمایشگاه کلینیکی از طریق بررسی وجود سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی انجام می‌شود. نمونه‌هایی که حاوی تعداد زیادی سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی هستند و فاقد باکتری‌های شایع در ارتباط با لکوسیت هستند نباید کشت شوند.

۴. اخیرا از تست تکثیر نوکلئیک اسید برای تشخیص *کلامیدیا تراکوماتیس* و *نایسریا گونوره* در نمونه‌های کلینیکی استفاده می‌شود. چندین سیستم تجاری برای این منظور ایجاد شده است. این روش‌ها نسبت به کشت حساس‌ترند. سیفلیس که توسط ترپونما پالیدوم ایجاد می‌شود اغلب توسط روش‌های سرولوژیک تشخیص داده می‌شود. از میکروسکوپ دارک فیلد نیز می‌توان استفاده کرد. اما در تعداد کمی از آزمایشگاه‌ها تجربه کافی برای این تکنیک وجود دارد. ارگانیسم برای دیده شدن توسط رنگ‌آمیزی گرم بسیار نازک است.

فصل

۱۴ عوامل ضدباکتریایی

این فصل یک نگاه کلی به مکانیسم‌های عمل و طیف اثر شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریایی می‌اندازد و همچنین مکانیسم‌های شایع مقاومت باکتریایی شرح داده می‌شود. واژه شناسی مناسب برای این بحث در کادر ۱-۱۴ خلاصه شده است و مکانیسم‌های پایه و مکان‌های فعالیت آنتی‌بیوتیک نیز به ترتیب در جدول ۱-۱۴ و شکل ۱-۱۴ خلاصه شده است.

سال ۱۹۳۵ برای شیمی درمانی عفونت‌های باکتریایی سیستمیک سال مهمی محسوب می‌شد. اگر چه مواد آنتی‌سپتیک به طور موضعی جهت جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌شد ولی آنتی‌سپتیک‌های موجود علیه عفونت‌های باکتریایی سیستمیک مؤثر نبودند. در سال ۱۹۳۵ نشان داده شد که رنگ پروتوزیل (Protosil) می‌تواند موش را در برابر عفونت سیستمیک استرپتوکوکوسی محافظت نماید و در بیماران مبتلا به چنین عفونت‌هایی اثر درمانی داشته باشد. به زودی مشخص شد که پروتوزیل در بدن شکسته شده و پاراآمینوبنزن سولفونامید (سولفانیل آمید p-Aminobenzene Sulfonamide ([Sulfanilamide]) آزاد می‌گردد که نشان داده شد فعالیت ضد باکتریایی دارد. این اولین دارو، سولفا (Sulfa) بود که در عصر جدید در پزشکی ارائه شد. به طور اتفاقی مشخص شد که ترکیبات تولید شده توسط میکروارگانیسم‌ها (آنتی‌بیوتیک‌ها) رشد سایر میکروارگانیسم‌ها را مهار می‌کنند. برای مثال الکساندر فلمینگ (Alexander Fleming) برای اولین بار دریافت که کپک پنی سیلیوم از تکثیر استافیلوکوکوس‌ها جلوگیری می‌کند. از کشت این قارچ یک کنسانتره تهیه شد و فعالیت ضد باکتریایی قابل توجه و نداشتن سمیت اولین آنتی‌بیوتیک یعنی پنی‌سیلین مشخص شد. استرپتومایسین و تتراسایکلین‌ها به ترتیب در دهه‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ توسعه یافتند و به سرعت به وسیله گسترش آمینوگلیکوزیدهای دیگر، پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی، سفالوسپورین‌ها، کینولون‌ها و سایر آنتی‌میکروبیال‌ها ادامه یافت. همه این عوامل ضد باکتریایی به میزان زیادی طیف بیماری‌های عفونی قابل پیشگیری یا قابل درمان را افزایش دادند. اگرچه توسعه آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریایی جدید در سال‌های اخیر به کندی پیش رفت اما برخی کلاسهای جدید از این عوامل ارائه شده‌اند که شامل کتولیدها (مانند *تلیترومایسین*)، گلیسیل‌سیکلین‌ها (*تیگسیکلین*)، و لیپوپپتیدها (*داپتومایسین*) می‌باشند.

متأسفانه علی‌رغم معرفی عوامل شیمی درمانی جدید، باکتری‌ها توانایی قابل‌توجهی برای بروز مقاومت به این عوامل نشان می‌دهند. متداول‌ترین مکانیسم‌های مقاومت در کادر ۲-۱۴ خلاصه شده‌اند. از اینرو درمان آنتی‌بیوتیکی درمان جادویی برای همه عفونت‌ها نمی‌باشد بلکه فقط یک حربه است و البته یک راهکار مهم علیه بیماری‌های عفونی می‌باشد. همچنین مهم است بدانیم از آنجایی که مقاومت آنتی‌بیوتیکی اغلب غیرقابل پیش‌بینی است پزشکان برای انتخاب اولیه درمان تجربی باید به *تجربیات بالینی* خود تکیه کنند و سپس از طریق انتخاب آنتی‌بیوتیک‌هایی که به وسیله تست‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه نشان داده شده‌اند که فعال می‌باشند، درمان خود را اصلاح نمایند. دستور العمل‌ها برای مدیریت عفونت‌های ایجاد شونده توسط ارگانیسم‌های خاص در آینده در فصل‌های مربوطه در این کتاب بحث شده است.

مهار سنتز دیواره سلولی

متداول‌ترین مکانیسم فعالیت آنتی‌بیوتیکی تداخل با سنتز دیواره سلولی باکتریایی است. اغلب آنتی‌بیوتیک‌های فعال بر روی سنتز دیواره سلولی به عنوان آنتی‌بیوتیک‌های

کادر ۱-۱۴. واژه شناسی

طیف اثر آنتی باکتریال: طیف فعالیت یک آنتی میکروبیال علیه باکتری‌ها، یک داروی ضد باکتریایی وسیع (Broad-Spectrum) می‌تواند انواع باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را مهار کند در حالیکه یک دارو با طیف اثر محدود (Narrow Spectrum) تنها علیه تعداد محدودی از باکتری‌ها فعالیت دارد.

آنتی‌بیوتیک باکتریواستاتیک: آنتی‌بیوتیکی که رشد باکتری‌ها را مهار می‌کند اما نمی‌تواند آنها را بکشد.

آنتی‌بیوتیک باکتریسیدال: آنتی بیوتیکی که باکتری‌ها را می‌کشد.

حداقل غلظت مهاری [Minimum Inhibitory Concentration (MIC)]: این در شرایط آزمایشگاهی با تست کردن غلظت‌های استاندارد ارگانیسم‌ها علیه رقت‌های متوالی ماده ضد میکروبی مشخص می‌شود. کمترین غلظتی که رشد ارگانیسم را مهار می‌کند تحت عنوان MIC نامیده می‌شود.

حداقل غلظت کشندگی [Minimum Bactericidal Concentration (MBC)]: این فعالیت در شرایط آزمایشگاهی با در معرض قرار دادن غلظت استاندارد ارگانیسم‌ها با رقت‌های متوالی ماده ضدمیکروبی مشخص می‌شود. کمترین غلظتی که سبب از بین رفتن ۹۹/۹٪ از جمعیت میکروارگانیسم‌ها می‌شود تحت عنوان MBC نامیده می‌شود.

ترکیب‌های آنتی‌بیوتیکی (Antibiotic Combinations): ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن برای (۱) گسترده نمودن طیف اثر آنتی باکتریال برای درمان تجربی یا درمان عفونت‌های چند میکروبی، (۲) جلوگیری از خطر مقاومت ارگانیسم‌ها در طی درمان، (۳) دست یابی به یک اثر کشتاری سینرژیستی، انجام گیرد.

سینرژیسم آنتی‌بیوتیکی (Antibiotic Synergism): ترکیب کردن دو آنتی‌بیوتیک که استفاده همزمان از آن‌ها نسبت به زمانی که هر کدام به تنهایی استفاده می‌شوند باعث افزایش فعالیت باکتریسیدالی می‌شود.

آنتاگونیسم آنتی‌بیوتیکی (Antibiotic Antagonism): ترکیب آنتی بوتیک‌ها که فعالیت یک آنتی‌بیوتیک در فعالیت دیگری اختلال ایجاد کند (مثلا مجموع فعالیت هر دو کمتر از فعالیت هر دارو به تنهایی باشد).

بتالاکتاماز (β-lactamase): آنزیمی که حلقه بتاکتام موجود در آنتی بوتیک‌های گروه بتالاکتام را هیدرولیز می‌نماید از اینرو آنتی بیوتیک را غیرفعال می‌کند، آنزیم‌های اختصاصی برای *پنی‌سیلین‌ها*، *سفالوسپورین‌ها* و *کارباپنم‌ها* به ترتیب عبارتند از: پنی‌سیلینازها، سفالوسپورینازها، کارباپنمازها.

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (β-lactam Antibiotics)

جزء ساختاری اصلی بیشتر دیواره‌های سلولی باکتریایی لایه پپتیدوگلیکان می‌باشد. ساختار پایه آن یک زنجیره ۱۰ تا ۶۵ واحد دی ساکاریدی است که از مولکول‌های متناوب N ـ استیل گلوکز آمین و N ـ استیل مورامیک اسید تشکیل شده است. این زنجیره‌ها سپس توسط پل‌های پپتیدی با یکدیگر اتصال متقاطع دارند و بدین ترتیب یک پوشش مشبک محکم را برای باکتری‌ها ایجاد می‌نمایند.

بتالاکتام (مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، سفامایسین‌ها، کارباپنم‌ها، مونوباکتام‌ها و مهار کننده‌های بتالاکتاماز) دسته بندی می‌شوند. علت این نامگذاری وجود یک ساختار حلقه بتالاکتام مشترک در تمامی آن‌ها می‌باشد. سایر آنتی‌بیوتیک‌هایی که با ساختار دیواره سلولی باکتریایی تداخل ایجاد می‌کنند شامل ونکومایسین، داپتومایسین، باسیتراسین و عوامل ضد مایکوباکتریومی نظیر ایزونیازید، اتامبوتول، سیکلوسرین و اتیونامید می‌باشند.

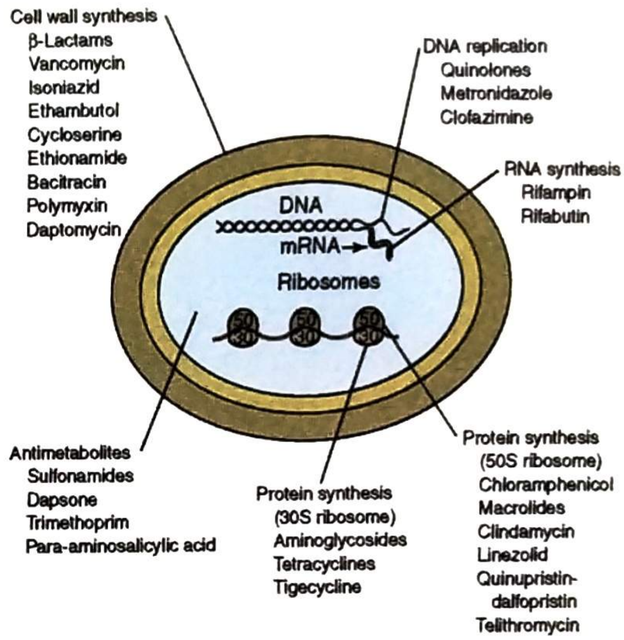
کادر ۲-۱۴. مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی

غیرفعال سازی آنتی بیوتیک به وسیله آنزیم‌های باکتریایی
موانع از دسترسی آنتی‌بیوتیک به هدف جلوگیری می‌کنند.
باکتری‌ها قبل از اینکه رشد باکتریایی مهار شود آنتی‌بیوتیک را به خارج از سلول پمپ می‌کنند.
هدف آنتی بیوتیک تغییر می‌کند بنابراین توسط آنتی بیوتیک شناسایی نمی‌شود.
هدف آنتی بیوتیک به میزان زیادی تولید می‌شود در نتیجه رشد باکتریایی تحت تأثیر آنتی بیوتیک قرار نمی‌گیرد.
هدف آنتی بیوتیک بیش از این برای زنده ماندن باکتریایی ضروری نیست.
باکتری‌ها در حضور آنتی‌بیوتیک وارد مرحله خفتگی می‌شوند.

جدول ۱-۱۴ . مکانیسم‌های اصلی فعالیت آنتی‌بیوتیک

آنتی‌بیوتیک	عملکرد
تخریب دیواره سلولی	
پنی‌سیلین‌ها	به PBPها و آنزیم‌های مسئول سنتز پپتیدوگلیکان متصل می‌شوند.
سفالوسپورین‌ها	
سفامایسین‌ها	
کارباپنم‌ها	
مونوباکتام‌ها	
بتالاکتام / مهارکننده‌های بتالاکتاماز	به بتالاکتاماز متصل می‌شود و از غیرفعال شدن آنزیماتیک بتالاکتام جلوگیری می‌کنند.
ونکومایسین	اتصال متقاطع (Cross-linkage) لایه‌های پپتیدوگلیکان را مهار می‌کند.
داپتومایسین	سبب دپلیمریزه شدن غشاء سیتوپلاسمی (Depolarization of Cytoplasmic Membrane) می‌شود که منجر به از بین رفتن شیب‌های غلظت یونی می‌گردد.
باسیتراسین	غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی و جابجایی پیش سازهای پپتیدوگلیکان را مهار می‌کند.
پلی میکسین‌ها	غشاءهای باکتریایی را مهار می‌نمایند.
ایزونیازید	سنتز مایکولیک اسید را مهار می‌کنند.
اتیونامید	
اتامبوتول	سنتز آرابینوگالاکتان (Arabinogalactan) را مهار می‌نماید.
سیکلوسرین	اتصال متقاطع (Cross-linkage) لایه‌های پپتیدوگلیکان را مهار می‌کند.
مهار سنتز پروتئین	
آمینوگلیکوزیدها	سبب آزاد شدن نابهنگام زنجیره‌های پپتیدی نابجا از 30S ریبوزوم می‌گردند.
تتراسایکلین‌ها	از طویل شدن پلی پپتید (Polypeptide Elongation) در 30S ریبوزوم جلوگیری می‌کنند.
گلیسیل سایکلین‌ها	به 30S ریبوزوم متصل می‌شوند و از آغاز سنتز پروتئین (Initiation of Protein Synthesis) جلوگیری می‌کنند.
اگزازولیدینون	از آغاز سنتز پروتئین در 50S ریبوزوم جلوگیری می‌کند.
ماکرولیدها	از طویل شدن پلی پپتید (Polypeptide Elongation) در 50S ریبوزوم جلوگیری می‌کنند.
کتولیدها	
کلیندامایسین	
استرپتوگرامین‌ها	
مهار سنتز اسید نوکلئیک	
کینولون‌ها	به زیر واحد α (α subunit) DNA گیراز متصل می‌شوند.
ریفامپین	از طریق اتصال به RNA پلی مراز وابسته به DNA (DNA-dependent RNA Polymerase) از رونویسی جلوگیری می‌کنند.
ریفابوتین	
مترونیدازول	DNA باکتری‌ها را می‌شکند (یک ترکیب سایتوتوکسیک (Cytotoxic) است).
آنتی متابولیت	
سولفونامیدها	دی هیدروپتروات سنتاز (Dihydropteroate Synthase) را مهار می‌نماید و سنتز اسید فولیک را تخریب می‌کنند.
داپسون	دی هیدروپتروات سنتاز را مهار می‌کند.
تری متوپریم	دی هیدروفولات ردوکتاز (Dihydrofolate Reductase) را مهار می‌نماید و سنتز اسید فولیک را تخریب می‌کنند.

DNA، داکسی ریبونوکلئیک اسید؛ PBPs، پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین؛ RNA، ریبونوکلئیک اسید.



شکل ۱-۱۴. مکان‌های اصلی فعالیت آنتی‌بیوتیک.

ســاختمان زنجیره‌ها و اتصالات متقاطع توســط آنزیم‌های خاصــی (ماننــد ترانــس پپتیدازهــا (Transpeptidases)، ترانــس گلیکوزیلازها (Transglycosylases) و کربوکســی پپتیدازها (Carboxypeptidases)) که اعضای خانواده بزرگ ســرین پروتئازها (Serine Proteases) می‌باشــند، شکسته می‌شــوند. این آنزیم‌های تنظیمی همچنیــن پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌ســیلین (Penicillin-Binding Proteins [PBPs]) نامیده می‌شوند زیرا آن‌ها اهداف آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌باشــند. هنگامی که باکتری‌های در حال رشــد در معــرض این آنتی بوتیک‌ها قرار می‌گیرند، آنتی‌بیوتیک به PBPهای خاص در دیواره ســلولی باکتریایی متصل شده و گردهمایی زنجیره‌های پپتیدوگلیکان را مهار می‌کنند. این عمل سبب فعال شدن اتولیزین‌ها (Autolysins) می‌شود که دیواره ســلولی را تخریب می‌کنند و در نتیجه منجر به مرگ سلول باکتریایی می‌شود. از اینرو آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام معمولاً به عنوان عوامل باکتریوسید (Bactericidal Agents) عمل می‌کنند.

باکتری‌ها به وســیله ســه مکانیســم کلی می‌توانند به آنتی‌بیوتیک‌هــای بتالاکتام مقاوم شــوند: (۱) کاهش غلظــت آنتی‌بیوتیک در جایگاه هدف دیواره ســلولی، (۲) کاهش اتصــال آنتی‌بیوتیــک بــه PBP، و (۳) هیدرولیز آنتی‌بیوتیک توسط آنزیم‌های باکتریایی یعنی بتالاکتامازها. اولین مکانیســم مقاومت فقــط در باکتری‌های گرم منفی مشاهده می‌شــود. باکتری‌های گرم منفی دارای یک غشاء خارجی هســتند که لایه پپتیدوگلیکان را می‌پوشــاند. نفوذ آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام به درون باسیل‌های گرم منفی نیازمند انتقال از طریق منفذهای موجود در غشــاء خارجی اســت. تغییر در پروتئین‌های (پورین‌ها) سازنده دیواره این منافذ می‌تواند اندازه منفذ باز یا شارژ این کانال‌ها را تغییر داده و در نتیجه سبب ممانعت از ورود آنتی‌بیوتیک گردند. علاوه بــر این، خارج نمودن فعال یا پمپ کردن آنتی‌بیوتیک‌ها به بیرون می‌تواند غلظت آنتی‌بیوتیک را در سلول کاهش دهد.

مقاومــت همچنین می‌تواند از طریــق تغییر در اتصال آنتی‌بیوتیک بتالاکتام به PBP به دست آمده باشد. این موضوع می‌تواند به وسیله (۱) تولید بیش از حد PBP (به ندرت رخ می‌دهد)، (۲) اکتســاب یک PBP جدید (مانند مقاومت به متی سیلین در استافیلوکوکوس اورئوس)، یا (۳) تغییر در یک PBP موجود در اثر نوترکیبی (مانند مقاومت به پنی‌ســیلین در *استرپتوکوکوس پنومونیه*) یا موتاسیون نقطه‌ای (مقاومت به پنی‌ســیلین در انتروکوکوکوس فیســیوم) به وجود آید.

در نهایت باکتری‌ها می‌توانند بتالاکتامازهایی تولید کنند که آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتــام را غیرفعال کنند. جالب اینکه بتالاکتامازهــا همانند PBPها، جزء خانواده ســرین پروتئازها (Serine Proteases) می‌باشــند. بیــش از ۲۰۰ بتالاکتامــاز مختلف شناسایی شده است. برخی از آن‌ها برای پنی‌سیلین‌ها (یعنی پنی‌سیلینازها)، سفالوسپورین‌ها (یعنی سفالوسپورینازها (Cephalosporinases)) یــا کارباپنم‌هــا (یعنی کارباپنمازها (Carbapenemases)) اختصاصــی می‌باشــند، در حالی که بقیه طیف فعالیتی وســیعی دارند به طوری که برخی از آن‌ها می‌توانند بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را غیرفعال نمایند. بحث کامل راجع به بتالاکتامازها خارج از حوزه این فصل است بــا این وجود یک بحث مختصر بــرای درک محدودیت‌های آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، شده است. با استفاده از یک طرح طبقه‌بنــدی، بتالاکتامازها به چهار کلاس (A تا D) تقســیم بندی شــده‌اند. شــایع‌ترین بتالاکتامازهای کلاس A شامل SHV-1 و TEM-1 می‌باشند که پنی‌سیلینازهایی هستند که در باســیل‌های گرم منفی شــایع (مانند *اشریشیا و کلبسیلا*) یافت می‌شوند و حداقل فعالیت را علیه سفالوسپورین‌ها دارند. متأسفانه موتاسیون نقطه‌ای ســاده در ژن‌های کد کننده این آنزیم‌ها موجب تولید بتالاکتامازهایی شــده است که توانایی فعالیت علیه تمام پنی‌ســیلین‌ها و سفالوســپورین‌ها را دارند.

این بتالاکتامازها، تحت عنوان بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (Extended-spectrum β-lactamases [ESBLs]) نامیده می‌شوند و از آنجایی که اغلب آن‌ها روی پلاسمیدهایی کد شده‌اند که توانایی انتقال از یک ارگانیسم به ارگانیسم دیگر را دارند، بسیار مشکل‌زا می‌باشند. کلاس B بتالاکتامازها (Class B β-lactamases) متالوآنزیم‌های وابسته به روی (Zinc-dependent Metalloenzymes) می‌باشند که دارای طیف اثر وسیعی علیه تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و از جمله سفامایسین‌ها و کارباپنم‌ها می‌باشند. کلاس C بتالاکتامازها (Class C β-lactamases) اصولا سفالوسپوریناز‌ها می‌باشند و روی کروموزوم باکتریایی (Bacterial Chromosome) کدگذاری شده‌اند. بیان این آنزیم‌ها معمولاً سرکوب می‌شوند، اگر چه در مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام تحریک کننده معین یا به وسیله موتاسیون‌ها در ژن‌های کنترل کننده بیان این آنزیم‌ها، این وضعیت می‌تواند تغییر نماید. بیان این کلاس بتالاکتامازها به ویژه مشکل زاست زیرا این دسته از بتالاکتامازها علیه اکثر سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف قوی، فعال هستند. بتالاکتامازهای کلاس D (Class D β-lactamases) پنی‌سیلینازها هستند که اصولاً در باسیل‌های گرم منفی یافت می‌شوند.

پنی‌سیلین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین (جدول ۲-۱۴) آنتی‌بیوتیک‌های بسیار مؤثر با سمیت خیلی کم می‌باشند. ترکیب پایه آن‌ها یک اسید آلی و یک حلقه بتالاکتام است که از کشت قارچ *پنی سیلیوم کرایزوجنوم* (Penicillium chrysogenum) به دست می‌آید. اگر کپک توسط فرآیند تخمیری رشد داده شود مقدار زیادی ۶-آمینوپنی سیلانیک اسید (حلقه بتالاکتام متصل شده به حلقه تیازولیدین) تولید می‌شود. تغییر بیوشیمیایی این مشتقات محصولات حدواسط سبب می‌شود که حساسیت آنتی‌بیوتیک‌ها به اسید کاهش یافته، جذب آن‌ها در مسیر گوارشی افزایش یابد، به اثر تخریبی پنی‌سیلیناز مقاوم باشند و طیف فعالیت وسیع‌تری داشته باشند به طوری که گرم منفی‌ها را نیز شامل می‌شوند.

پنی‌سیلین G توسط اسید معده غیرفعال می‌گردد. از اینرو عمدتا به صورت تزریق وریدی برای درمان عفونت‌های ناشی از تعداد محدودی ارگانیسم‌های حساس، استفاده می‌شود. پنی‌سیلین V به اسید مقاومت بیشتری دارد و به شکل خوراکی برای درمان باکتری‌های حساس استفاده می‌شود. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (Penicillinase-resistant Penicillins) مانند متی‌سیلین و اگزاسیلین برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس‌های حساس استفاده می‌شوند. متأسفانه مقاومت به این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها در عفونت‌های استافیلوکوکوسی اکتسابی از بیمارستان و اکتسابی از جامعه شایع شده است. آمپی‌سیلین

جدول ۲-۱۴. پنی‌سیلین‌ها

آنتی‌بیوتیک	طیف اثر
پنی‌سیلین‌های طبیعی (Natural Penicillins): بنزیل پنی‌سیلین (پنی‌سیلین G) فنوکسی متیل پنی‌سیلین (پنی‌سیلین V)	علیه تمام استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک و اغلب دیگر گونه‌ها فعال است، فعالیت محدودی علیه استافیلوکوکوس‌ها دارد، علیه مننگوکوکسی‌ها و اغلب باکتری‌ها گرم مثبت بی‌هوازی فعال است، فعالیت ضعیفی علیه باسیل‌های گرم منفی هوازی و بی‌هوازی دارد.
پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (Penicillinase-resistant Penicillins): متی سیلین، نافسیلین، اگزاسیلین، کلواگزاسیلین، دی کلواگزاسیلین	شبیه پنی سیلینی‌های طبیعی می‌باشند به جز اینکه فعالیت افزایش یافته‌ای علیه استافیلوکوکوکس‌ها دارند.
پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف (Broad-spectrum Penicillins): آمینو پنی‌سیلین‌ها (آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین)	فعالیت آن‌ها علیه کوکسی‌های گرم مثبت به اندازه پنی‌سیلین‌های طبیعی است، علیه برخی باسیل‌های گرم منفی فعال هستند.
بتالاکتام همراه با مهار کننده بتالاکتاماز (آمپی سیلین-سولباکتام، آموکسی‌سیلین-کلاولانات، تیکارسیلین-کلاولانات، پیپراسیلین-تازوباکتام و سفتازیدیم - آویباکتام)	فعالیتی شبیه به بتالاکتام‌های طبیعی دارند، به اضافه اینکه فعالیت تأیید شده علیه استافیلوکوکوس‌های تولید کننده بتالاکتاماز و باسیل‌های گرم منفی انتخابی دارند، همه بتالاکتامازها را مهار نمی‌کنند، پیپراسیلین/تازوباکتام و سفتازیدیم - آویباکتام فعالترین آن‌هاست.

اولین پنی‌سیلین وسیع‌الطیف بوده هر چند طیف اثر آن علیه باسیل‌های گرم منفی عمدتاً به *اشریشیاکلی*، *پروتئوس* و *گونه‌های هموفیلوس* محدود می‌باشد. پنی‌سیلین‌های انتخابی با مهار کننده‌های بتالاکتاماز (β-lactamase Inhibitors) ترکیب شده‌اند. مهار کننده‌های بتالاکتاماز (مانند کلاولانیک اسید (Clavulanic Acid)، سولباکتام (Sulbactam)، تازوباکتام (Tazobactam)) به تنهایی نسبتاً غیرفعال می‌شوند اما، زمانی که با برخی پنی‌سیلین‌ها (یعنی آمپی سیلین، آموکسی سیلین، تیکارسیلین و پیپراسیلین) ترکیب می‌شوند در درمان برخی از عفونت‌های ناشی از باکتری‌های تولید کننده بتالاکتاماز مؤثر هستند. مهار کننده‌های بتالاکتاماز به طور غیرقابل برگشت به بتالاکتامازهای حساس باکتری‌ها متصل شده و آن‌ها را غیرفعال می‌کنند (اگرچه این مهار کننده‌ها توانایی اتصال به تمام بتالاکتامازها را ندارند) و به این ترتیب به داروی همراه خود اجازه داده می‌شود که سنتز دیواره سلولی را تخریب کند.

سفالوسپورین‌ها (Cephalosporins) و سفامایسین‌ها (Cephamycins)

سفالوسپورین‌ها (جدول ۳-۱۴) آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مشتق شده از ۷- آمینو سفالوسپورانیک اسید (حلقه بتالاکتام به حلقه دی‌هیدروتیازین متصل شده است) هستند که در ابتدا از کپک *سفالوسپوریوم* (Cephalosporium) جداسازی شدند. سفامایسین‌ها بسیار مشابه سفالوسپورین‌ها هستند، به جز اینکه آن‌ها در حلقه هیدروتیازین دارای اکسیژن در جایگاه گوگرد می‌باشند که سبب می‌شود در برابر هیدرولیز بتالاکتاماز پایدارتر باشند. سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها همانند پنی‌سیلین‌ها دارای مکانیسم عمل مشابهی هستند با این حال آن‌ها دارای طیف ضدباکتریایی وسیع‌تری هستند و به بسیاری از بتالاکتامازها مقاوم‌ند و دارای ویژگی‌های فارماکوکینتیک (مثلا نیمه عمر طولانی‌تر) بهتری می‌باشند.

تغییرات بیوشیمیایی در ملکول پایه آنتی‌بیوتیک منجر به ایجاد آنتی‌بیوتیک‌هایی با خصوصیات فارموکوکینتیک و فعالیت بهتری می‌گردد. سفالوسپورین‌ها در مقایسه با پنی‌سیلین‌ها فعالیت بیشتری علیه باکتری‌های گرم منفی دارند. این فعالیت‌ها به نوبه خود در میان نسل‌های مختلف سفالوسپورین‌ها متفاوت است. فعالیت آنتی‌بیوتیک‌های نسل اول با طیف اثر محدود (Narrow-spectrum) عمدتاً محدود به *اشرشیاکلی*، *گونه‌های کلبسیلا*، *پروتئوس میرابیلیس* و *کوکسی‌های گرم مثبت* حساس به اگزاسیلین می‌باشد. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های نسل دوم با طیف اثر وسیع (Expanded-spectrum) فعالیت افزوده‌ای علیه *هموفیلوس آنفلوآنزا*، *گونه‌های انتروباکتر*، *سیتروباکتر* و *سراشیا* و برخی از بی‌هوازی‌ها مانند باکتروئیدس فراژیلیس دارند. آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم با طیف گسترده (Broad-spectrum) و آنتی‌بیوتیک‌های نسل

جدول ۳-۱۴. مثال‌های انتخابی از سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	طیف فعالیت
طیف اثر محدود (Narrow Spectrum) (سفالکسین، سفالوتین، سفارولین، سفاپیرین، سفرادین)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارند، علیه برخی باکتری‌های گرم منفی (مانند اشرشیاکلی، کلبسیلا، پروتئوس میرابیلیس) فعالیت دارند.
سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (Expanded-spectrum Cephalosporins) (سفاکلور، سفوروکسیم)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارند، فعالیت تأیید شده‌ای علیه باکتری‌های گرم منفی شامل انتروباکتر، سیتروباکتر و بعلاوه گونه‌های پروتئوس دارند.
سفامایسین‌های وسیع‌الطیف (Expanded-spectrum Cephamycins) (سفوتتان، سفوکسیتین)	فعالیتی شبیه سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف دارند اما به بتالاکتامازها کمتر حساس هستند.
طیف گسترده (Broad Spectrum) (سفیکسیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارند، فعالیت تأیید شده‌ای علیه باکتری‌های گرم منفی شامل پسودوموناس دارد.
طیف وسیع (Extended Spectrum) (سفپیم، سفپیروم)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارد، علاوه بر این فعالیت تأیید شده‌ای علیه باکتری‌های گرم منفی دارد.

چهارم وسیع‌الطیف (Etended-spectrum) علیه بیشتر انتروباکتریاسیه‌ها و *پسودوموناس آئروژینوزا* مؤثر می‌باشند. از مزیت‌های آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف افزایش پایداری آن‌ها در برابر بتالاکتامازها می‌باشد. متأسفانه باکتری‌های گرم منفی نسبت به سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها سریعاً مقاوم می‌شوند (عمدتاً به واسطه تولید بتالاکتاماز) که به طور قابل توجهی استفاده از این عوامل را به خطر انداخته است.

کارباپنم‌ها و مونوباکتام‌ها

از دیگر کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام کارباپنم‌ها (مانند ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم (Ertapenem)، دوری‌پنم (Doripenem)) و مونوباکتام‌ها (مانند آزوترونام (Aztreonam)) هستند (جدول ۴-۱۴). کارباپنم‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مهم تجویز شونده به طور وسیع هستند که علیه بسیاری از گروه‌های ارگانیسم‌ها مؤثر می‌باشند. در مقابل، مونوباکتام‌ها آنتی بیوتیک‌های طیف اثر محدود هستند که تنها علیه باکتری‌های گرم منفی هوازی مؤثر می‌باشند. باکتری‌های بی‌هوازی و باکتری‌های گرم مثبت به مونوباکتام‌ها مقاوم هستند. مزیت آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف اثر محدود این است که می‌توان از آن‌ها برای درمان ارگانیسم‌های حساس بدون از بین بردن جمعیت باکتریایی حفاظتی فلور طبیعی بیمار، استفاده کرد. علی‌رغم این مزیت مونوباکتام‌ها بطور وسیع استفاده نمی‌شوند.

در سال‌های اخیر مقاومت به کارباپنم‌ها به خاطر تولید کارباپنمازها (Carbapenemases) گسترش پیدا کرده است. همانطور که قبلا ذکر شد بتالاکتامازها به چهار کلاس A تا D تقسیم‌بندی می‌شوند. کلاس A کارباپنمازها (Class A Carbapenemases) در طیف وسیعی از باکتری‌ها شامل پسودوموناس و انتروباکتریاسیه (یکی از شایع‌ترین آنها کارباپنماز *کلبسیلا* پنومونیه یا KPC می‌باشد) یافت شده‌اند و ارگانیسم‌های تولید کننده این کارباپنماز به تمام بتالاکتام‌ها مقاوم می‌باشند و تنها با استفاده از روش‌های ملکولی که ژن‌های مقاومت را شناسایی می‌کنند به طور قابل اطمینان شناسایی می‌شوند. کلاس B کارباپنماز یک *متالوبتالاکتاماز* (Metallo-b-Lactamase) (برای فعالیت به روی (Zinc) نیاز دارد) است که به طور وسیعی در باکتری‌های گرم منفی وجود دارد و توسط تست‌های تعیین حساسیت مرسوم به طور قابل اطمینان نمی‌تواند شناسایی شود. ارگانیسم‌های تولید کننده کلاس B کارباپنمازها (شایع‌ترین آنها متالوبتالاکتاماز دهلی نو (New Delhi Metallo-β- lactamase[NDM])) است که با توجه به مکانی که اولین بار این آنزیم در آنجا شناسایی شد نامگذاری شده است) به تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام احتمالاً به جز آزترونام (Aztreonam) مقاوم هستند. در نهایت، کلاس D کارباپنمازها (Class D Carbapenemases) اغلب در اسینتوباکتر یافت می‌شوند و توسط تست‌های تعیین حساسیت مرسوم شناسایی می‌گردند و مقاومت به همه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را کد می‌کنند. این گروه از کارباپنمازها مهم هستند، زیرا سویه‌های *اسینتوباکتر* تولید کننده این کارباپنماز معمولا به جز چند استثناء به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشند.

گلیکوپپتیدها (Glycopeptides)

ونکومایسین (Vancomycin) که در ابتدا از *استرپتوماسیس اورینتالیس* (Streptomyces orientalis) به دست آمد یک گلیکوپپتید پیچیده است که سنتز پپتیدوگلیکان دیواره سلولی را در باکتری‌های گرم مثبت

جدول ۴-۱۴. سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

آنتی‌بیوتیک	طیف فعالیت
کارباپنم‌ها (ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم، دوری‌پنم (Doripenem)	آنتی‌بیوتیک‌هایی وسیع‌الطیف که علیه اغلب باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی هوازی و بی‌هوازی به جز استافیلوکوکوس‌های مقاوم به اگزاسیلین، اغلب سویه‌های انتروکوکوس فاسیوم و باسیل‌های گرم منفی انتخابی (مانند برخی بورخولدریاها، استنوتروفوموناس و برخی پسودوموناس ها) فعال هستند.
مونوباکتام (آزترونام)	علیه برخی باسیل‌های گرم منفی هوازی انتخابی فعال است ولی علیه بی‌هوازی‌ها و کوکسی‌های گرم مثبت غیرفعال است.

در حال رشد مختل می‌کند. ونکومایسین با D-آلانین-D-آلانین (D-alanine-D-alanine) انتهایی زنجیره‌های جانبی پنتاپپتید واکنش می‌دهد و با تشکیل پل‌ها (Bridges) بین زنجیره‌های پپتیدوگلیکان تداخل می‌نماید. ونکومایسین برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس‌های مقاوم به اگزاسیلین و دیگر باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام استفاده می‌شود. ونکومایسین علیه باکتری‌های گرم منفی غیر فعال می‌باشد زیرا ملکول خیلی بزرگ است و نمی‌تواند از منافذ غشاء خارجی باکتری‌های گرم منفی عبور کند و به جایگاه هدف پپتیدوگلیکان برسد. علاوه بر این برخی ارگانیسم‌ها ذاتاً به ونکومایسین مقاوم هستند (مانند لکونوستوک (Leuconostoc)، لاکتوباسیلوس (Lactobacillus)، *پدیوکوکوس* (Pediococcus) و اریزی پلوتریکس (*Erysipelothrix*)) زیرا پنتاپپتید در این باکتری‌ها به D-آلانین-D-لاکتات (D-alanine-D-lactate) ختم می‌شود و ونکومایسین نمی‌تواند به آن متصل شود. مقاومت ذاتی به ونکومایسین نیز در برخی از گونه‌های انتروکوکوس (مانند انتروکوکوس گالیناروم و انتروکوکوس کاسلیفلاووس) که دارای انتهای D-آلانین-D-سرین (D-alanine-D-serine) هستند، مشاهده می‌شود. در نهایت بعضی از گونه‌های انتروکوکوس (خصوصا انتروکوکوس فیسیوم و انتروکوکوس فکالیس) نسبت به ونکومایسین مقاومت اکتسابی (Acquired Resistance) دارند. ژن‌های مسئول این مقاومت (عمدتاً *vanA* و *vanB*) که موجب تغییرات در پنتاپپتید انتهایی می‌شوند می‌توانند بر روی پلاسمیدها (Plasmids) حمل شوند و به طور جدی سودمندی ونکومایسین را برای درمان عفونت‌های انتروکوکوسی به خطر انداخته است. مهمتر اینکه ژن مسئول مقاومت به ونکومایسین در درون یک ترانسپوزون (Transposon) روی یک پلاسمید کونژوگه مقاومت چند دارویی (Multiresistance Conjugative Plasmid) قرار گرفته است که در شرایط بدن موجود زنده از *انتروکوکوس فکالیس* به *استافیلوکوکوس* مقاوم به چند دارو، منتقل می‌شود. سپس ترانسپوزون از پلاسمید انتروکوکوس فکالیس حرکت کرده و به درون پلاسمید چند مقاومتی استافیلوکوکوس اورئوس وارد شده و نوترکیبی انجام می‌شود. که این منجر به پیدایش یک پلاسمید استافیلوکوکوس اورئوس می‌گردد که مقاومت به بتالاکتام‌ها، ونکومایسین، آمینوگلیکوزیدها و دیگر آنتی بیوتیک‌ها را کد می‌نماید و در واقع این پلاسمید می‌تواند از طریق کونژوگاسیون به سایر استافیلوکوکوس‌ها منتقل شود. به طور جالبی این سویه‌های مقاوم استافیلوکوکوس به میشیگان محدودند ولی اگر این مقاومت شایع شود مشکلات پزشکی عمیق می‌شوند.

لیپوپپتیدها (Lipopeptides)

داپتومایسین (Daptomycin) یک لیپوپپتید حلقوی بوجود آمده بصورت طبیعی است که توسط *استرپتومایسس روزئوسپوروس* (*Streptomyces roseosporus*) تولید می‌شود و به طور غیرقابل برگشت (Irreversibly) به غشاء سیتوپلاسمی (Cytoplasmic Membrane) متصل می‌شود که منجر به دپلاریزاسیون غشایی (Membrane Depolarization) و از بین رفتن شیب یونی و در نتیجه مرگ سلول می‌شود. داپتومایسین فعالیت قوی علیه باکتری‌های گرم مثبت دارد اما باکتری‌های گرم منفی به آن مقاوم هستند زیرا دارو نمی‌تواند از دیواره سلولی آن‌ها نفوذ کند و به غشاء سیتوپلاسمی برسد. داپتومایسین فعالیت خوبی علیه استافیلوکوکوس‌های مقاوم به چند دارو، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها (از جمله سویه‌های مقاوم به ونکومایسین) دارد.

پلی پپتیدها (Polypeptides)

باسیتراسین (Bacitracin) که از باسیلوس لیکنی فرمیس (*Bacillus licheniformis*) جدا می‌شود مخلوطی از پلی پپتیدهاست که در محصولات استفاده شونده به صورت موضعی (مانند کرم‌ها، پمادها، اسپری‌ها) برای درمان عفونت‌های پوستی ناشی از باکتری‌های گرم مثبت (به ویژه عفونت‌های ناشی از *استافیلوکوکوس‌ها* و *استرپتوکوکوس‌های گروه A*) بکار می‌رود. باکتری‌های گرم منفی به این دارو مقاوم هستند. باسیتراسین با تداخل در دفسفریلاسیون (Dephosphorylation) و بازآرایی (Recycling) ناقل پپتیدی (Lipid Carrier) مسئول انتقال پیش سازهای پپتیدوگلیکان از غشاء سیتوپلاسمی به دیواره سلولی، موجب مهار سنتز دیواره سلولی می‌شود. این دارو

همچنین ممکن اســت به غشاء سیتوپلاســمی باکتریایی آسیب بزند و رونویســی ریبونوکلئیک اسید (Ribonucleic Acid (RNA) Transcription) را مهــار نمایــد. مقاومت به این آنتی‌بیوتیک به احتمال زیــاد به خاطر عدم توانایی آنتی‌بیوتیــک در نفوذ بــه درون ســلول باکتریایی، ایجاد می‌شود.

پلی میکسین‌ها (Polymyxins) گروهی از پلی‌پپتیدهای حلقوی هســتند که از *باســیلوس پلی میکســا* (*Bacillus polymyxa*) به دســت می‌آیند. این آنتی‌بیوتیک‌ها شــبیه دترجنت‌ها (Detergents) از طریق فعل و انفعال با لیپوپلی ساکاریدها و فســفولیپیدها در غشاء خارجی وارد غشاءهای باکتریایی شــده و باعث افزایش نفوذ پذیری ســلولی و در نهایت مرگ سلولی می‌شوند. پلی میکسین B و E (کلیستین (Colistin)) باعث ایجاد نفروتوکسوسیتی (Nephrotoxicity) شدیدی می‌شوند. از اینرو استفاده از آن‌ها عمدتا محدود به درمان عفونت‌های موضعی از قبیل عفونت گوش خارجی، عفونت‌های چشــم و عفونت‌های پوست ایجاد شده توسط ارگانیســم‌های حساس می‌باشــد، با این وجود از آنجائیکه بعضی ارگانیسم‌ها مانند *باکتری‌های گرم منفی تولید کننده کارباپنماز* فقط به کلیســتین حســاس‌اند این آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های سیســتمیک نیز استفاده می‌شود. متأســفانه مقاومت به کلیستین نیز در حال گسترش است و این ارگانیسم‌ها تقریباً به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند.

ایــزونیــازیــد (Isoniazid)، اتیــونــامیــد (Ethionamide)، اتامبوتــول (Ethambutol) و سیکلوسرین (Cycloserine)

ایزونیازیــد، اتیونامیــد، اتامبوتــول و سیکلوســرین آنتی‌بیوتیک‌هایی فعال بر روی دیواره ســلولی می‌باشند که برای درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی استفاده می‌شوند. ایزونیازید (ایزونیکوتینیک اسید هیدرازید [INH]) بر روی مایکوباکتریوم‌هایی که به طور فعال در حال تکثیر می‌باشد اثر باکتریســیدال دارد. اگرچه مکانیســم دقیق عملکرد آن مشخص نمی‌باشد، اما در سنتز مایکولیک اسید (Mycolic Acid) اختلال ایجاد می‌کند (غیراشباع شدن (Desaturation) اســیدهای چرب زنجیره بلند و طویل‌سازی (Elongation) اسیدهای چرب و هیدروکسی لیپیدها (Hydroxy Lipids) را مختل می‌نماید). اتیونامید که مشــتقی از INH بوده نیز ســنتز اســید مایکولیک را مهار می‌کند. اتامبوتول با سنتز آرابینوگالاکتــان (Arabinogalactan) در دیواره ســلولی تداخل ایجاد می‌کند و سیکلوســرین دو آنزیم D-آلانین-D-آلانین سنتتاز (D-alanine-D-alanine Synthetase) و آلانین راســماز (Alanine Rasemase) را مهار می‌کند که هر دو سنتز دیواره ســلولی را کاتالیز می‌نمایند. مقاومت به این چهار آنتی‌بیوتیک عمدتاً بــه خاطر کاهش جذب دارو بــه درون ســلول باکتریایی و یا تغییــر جایگاه‌های هدف می‌باشد.

جلوگیری از سنتز پروتئین

فعالیــت عمده عوامل موجود در دومین دســته بزرگ آنتی‌بیوتیک‌ها، ممانعت از ســنتز پروتئین می‌باشد (جدول ۱-۱۴ را ببینید).

آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides)

آنتی‌بیوتیک‌هــای آمینوگلیکوزیــدی (جدول ۵-۱۴) از قندهای آمینو تشــکیل شــده‌اند که از طریق اتصالات گلیکوزیدی به یک حلقه آمینو سیکلیتول متصل می‌باشند. استرپتومایســین، نئومایسین، کانامایســین و توبرامایسین در ابتــدا از گونه‌های *استرپتومایســس* (*Streptomyces*) و *جنتامایســین* و *سیسومایســین* (Sisomicin) از گونه‌های *میکرومونوســپورا* (*Micromonospora*) به دست آمده اند. آمیکاســین و نتیل مایســین به ترتیب مشــتقات صناعی کانامایسین و سیسومایســین می‌باشند. این آنتی‌بیوتیک‌ها از غشــاء خارجــی (در باکتری‌هــای گرم منفــی)، دیواره ســلولی و غشاء سیتوپلاسمی عبور کرده و وارد سیتوپلاسم باکتــری می‌شــوند و در آنجا با اتصال غیرقابل برگشــت (Irreversibly Binding) به پروتئین‌های ریبوزومی 30S از سنتز پروتئین‌های باکتریایی ممانعت می‌نمایند. این اتصال بــه ریبوزوم‌ها دو اثر دارد: تولیــد پروتئین‌های غیر صحیح به خاطر اشــتباه در خواندن RNA (mRNA) و قطع سنتز پروتئین به واســطه رهایی زود هنگام ریبوزوم از mRNA.

آمینوگلیکوزیدهــا به علت توانایــی در اتصال غیرقابل برگشت به ریبوزوم اثر باکتریسیدال (Bactericidal) دارند و

اغلب برای درمان عفونت‌های ناشی از بسیاری باسیل‌های گرم منفی (مانند انتروباکتریاسه، *پسودوموناس* و *اسینتوباکتر*) و برخی باکتری‌های گرم مثبت بکار می‌روند. نفوذ از طریق غشاء سیتوپلاسمی یک فرآیند هوازی وابسته به انرژی (Energy-dependent) است. بنابراین بی‌هوازی‌ها به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند و ارگانیسم‌های حساس به آمینوگلیکوزید در یک محیط بی‌هوازی (مانند آبسه‌ها) به درمان پاسخ نمی‌دهند. استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند زیرا آمینوگلیکوزیدها توان عبور از دیواره سلولی این باکتری‌ها را ندارند. درمان این ارگانیسم‌ها نیازمند تجویز همزمان آمینوگلیکوزید با یک مهار کننده سنتز دیواره سلولی (مانند پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، ونکومایسین) می‌باشد که برداشت آمینوگلیکوزید را تسهیل می‌کند.

شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این دسته شامل آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین می‌باشند. هر سه آمینوگلیکوزید برای عفونت‌های سیستمیک ناشی از باکتری‌های گرم منفی حساس استفاده می‌شوند. آمیکاسین بهترین فعالیت را دارد و به وفور برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به جنتامایسین و توبرامایسین استفاده می‌شود. استرپتومایسین اکنون در دسترس نیست ولی برای درمان سل، تولارمی و عفونت‌های استرپتوکوکوسی یا انتروکوکوسی مقاوم به جنتامایسین (همراه با پنی‌سیلین) استفاده می‌شود.

مقاومت به اثر ضد باکتریایی آمینوگلیکوزیدها می‌تواند به وسیله یکی از این چهار روش ایجاد گردد: (۱) موتاسیون در محل اتصال به ریبوزوم، (۲) کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به درون سلول باکتریایی، (۳) افزایش دفع آنتی‌بیوتیک از سلول، یا (۴) تغییر آنزیمی آنتی‌بیوتیک. شایع‌ترین مکانیسم مقاومت تغییر آنزیمی آمینوگلیکوزیدها (Enzymatic Modification of Aminoglycosides) می‌باشد. این عمل ناشی از تأثیر فسفوترانسفرازها (آمینوگلیکوزید فسفوترانسفراز (Aminoglycoside Phosphotransferase [APHs])، آدنیل ترانسفرازها (آدنین نوکلئوتید ترانس لوکازها Adenine Nucleotide Translocases [ANTs] و استیل ترانسفرازها (استیل کوآ کربوکسیلازها Acetyl-COA Carboxylase [AACs]) بر روی گروه‌های آمینو و هیدروکسیل آنتی‌بیوتیک می‌باشد. تفاوت‌ها در فعالیت ضد باکتریایی در بین آمینوگلیکوزیدها توسط حساسیت نسبی آن‌ها به این آنزیم‌ها مشخص می‌شود. سایر مکانیسم‌هایی که توسط آن‌ها باکتری‌ها به آمینوگلیکوزیدها مقاومت پیدا می‌کند نسبتا غیر شایع هستند. مقاومت ناشی از تغییر در ریبوزوم باکتریایی نیازمند موتاسیون سیستماتیک در کپی‌های متعدد ژن‌های ریبوزومی موجود در سلول باکتریایی می‌باشد. مقاومت ناشی از ممانعت از ورود آنتی‌بیوتیک به درون سلول باکتریایی گاهی در *پسودوموناس* مشاهده می‌گردد ولی این روند معمولاً در باکتری‌های بی‌هوازی دیده می‌شود. این مکانیسم منجر به ایجاد مقاومت متقاطع سطح پایین (Low-level Cross-resistance) به همه آمینوگلیکوزیدها می‌شود. خروج فعال (Active Efflux) آمینوگلیکوزیدها به خارج از سلول باکتری فقط در باکتری‌های گرم منفی مشاهده می‌شود و به ندرت دیده می‌شود.

تتراسایکلین (Tetracyclines)

تتراسایکلین‌ها (جدول ۵-۱۴ را ببینید) آنتی‌بیوتیک‌هایی باکتریواستاتیک با طیف اثر وسیع می‌باشند که از طریق اتصال قابل برگشت (Reversibly) به زیر واحدهای ریبوزومی 30S و در نتیجه ممانعت از اتصال RNA انتقال دهنده آمینواسیل (Aminoacyl-transfer RNA [tRNA]) به کمپلکس mRNA - ریبوزوم 30S (30S ribosome-mRNA complex) مانع از سنتز پروتئین می‌شود. تتراسایکلین‌ها (یعنی تتراسایکلین، داکسی‌سایکلین، مینوسایکلین) در درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط کلامیدیا، مایکوپلاسما و گونه‌های ریکتزیا و سایر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت انتخابی مؤثر می‌باشند. تمام تتراسایکلین‌ها طیف فعالیت یکسانی دارند ولی تفاوت عمده بین این آنتی‌بیوتیک‌ها در خصوصیات فارماکوکینتیک آن‌ها می‌باشد (داکسی‌سیکلین و آمینوسیکلین به راحتی جذب می‌شوند و نیمه عمر طولانی دارند). مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند به خاطر کاهش نفوذ باکتری به درون سلول باکتریایی، خروج فعال (Active Efflux) آنتی‌بیوتیک به خارج از سلول، تغییر در جایگاه هدف ریبوزومی، یا تغییر آنزیمی آنتی‌بیوتیک می‌باشد. جهش در ژن‌های کروموزومی کد کننده پروتئین پوریني غشاء خارجی یعنی OmpF، در ایجاد مقاومت سطح پایین (Low-level Resistance) در برابر

جدول ۵-۱۴. مهارکننده‌های سنتز پروتئین

آنتی‌بیوتیک‌ها	طیف اثر
آمینوگلیکوزیدها (استرپتومایسین، کانامایسین، جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکاسین)	عمدتاً برای درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی استفاده می‌شوند، کانامایسین اثر محدودی دارد، توبرامایسین نسبت به جنتامایسین علیه پسودوموناس کمی فعالتر است. آمیکاسین فعال‌ترین است. استرپتومایسین و جنتامایسین در همراهی با یک آنتی بیوتیک مؤثر بر روی دیواره سلولی برای درمان عفونت‌های انتروکوکوسی استفاده می‌شوند. استرپتومایسین در برابر مایکوباکتریوم‌ها فعال است و آنتی‌بیوتیک انتخابی برای باسیل‌های گرم منفی است.
آمینوسیکلیتول (اسپکتینومایسین)	علیه نایسریا گونوره فعال است.
تتراسایکلین‌ها (تتراسایکلین، داکسی سایکلین، مینوسایکلین)	آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که علیه باکتری‌های گرم مثبت و برخی از باکتری‌های گرم منفی (نایسریا و بعضی از انتروباکتریاسیه‌ها) مایکوپلاسماها، کلامیدیا و ریکتزیاها فعال می‌باشند.
گلیسیل سیکلین‌ها (تیگسیکلین)	طیف اثر آن‌ها مانند تتراسایکلین‌ها می‌باشد ولی علیه باکتری‌های گرم منفی و مایکوباکتریوم‌های سریع الرشد فعال‌تر هستند.
اگزازولیدینون (لاینزولید)	علیه استافیلوکوکوس (شامل سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین و سویه‌های نیمه حساس به ونکومایسین)، انتروکوکوس، استرپتوکوکوس، باسیل‌های گرم مثبت و کلستریدیوم‌ها و کوکسی‌های بی‌هوازی فعال است، علیه باکتری‌های گرم منفی فعال نیست.
ماکرولیدها (اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترو مایسین، روکسی ترومایسین (Roxithromycin))	آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که علیه باکتری‌های گرم مثبت و برخی از باکتری‌های گرم منفی، نایسریا، لژیونلا، مایکوپلاسما، کلامیدیا، کلامیدوفیلا، ترپونما و ریکتزیا فعال هستند. کلاریترومایسین و آزیترومایسین علیه برخی از مایکوباکتریوم‌ها فعال می‌باشند.
کتولیدها (تلی‌ترومایسین)	آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف اثر وسیع که دارای فعالیتی شبیه ماکرولیدها می‌باشند. علیه برخی استافیلوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌های مقاوم به ماکرولیدها فعال هستند.
لینکوزآمید (کلیندامایسین)	فعالیت وسیع‌الطیفی علیه کوکسی‌های گرم مثبت هوازی و بی‌هوازی‌ها دارند.
استرپتوگرامین‌ها (کوئینوپریستین-دالفوپریستین)	عمدتا علیه باکتری‌های گرم مثبت مؤثر هستند، فعالیت خوبی علیه استافیلوکوکوس‌های حساس به متی سیلین و مقاوم به متی سیلین، انتروکوکوس فیسیوم حساس به ونکومایسین و مقاوم به ونکومایسین (علیه انتروکوکوس فکالیس فعالیتی ندارند) هموفیلوس، موراکسلا و بی‌هوازی‌ها (شامل باکتروئیدیس فراژیلیس) دارند. علیه انتروباکتریاسیه‌ها یا دیگر باسیل‌های گرم منفی فعال نیستند.

تتراسایکلین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند بتالاکتام‌ها، کینولون‌ها، کلرامفنیکل) نقش دارد.

محققان ژن‌های متنوعی را در باکتری‌های مختلف شناسایی کرده‌اند که خروج فعال تتراسایکلین‌ها را به خارج از سلول کنترل می‌نمایند. این شایع‌ترین روش مقاومت است. مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند همچنین در نتیجه تولید پروتئین‌های مشابه به فاکتورهای طویل سازی (Elongation Factors) باشد که ریبوزوم 30S را محافظت می‌کنند. هنگامی که این پدیده اتفاق می‌افتد آنتی‌بیوتیک هنوز می‌تواند به ریبوزوم متصل شود، اما سنتز پروتئین مهار نمی‌شود.

گلیسیل سایکلین‌ها (Glycylcyclines)

تیگسیکلین (Tigecycline) که اولین مورد عرضه شده

در این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد یک مشتق نیمه سنتتیک از مینوسایکلین (Minocycline) می‌باشد. با روشی مشابه تتراسایکلین‌ها از سنتز پروتئین جلوگیری می‌کند. تیگسیکلین میل پیوندی زیادی به ریبوزوم دارد و کمتر تحت تأثیر خروج (Efflux) یا تغییر آنزیمی قرار می‌گیرد. این آنتی‌بیوتیک فعالیت وسیع‌الطیفی علیه باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی و باکتری‌های بی‌هوازی، دارد، اگرچه، *پروتئوس*، *مورگانلا*، *پروویدنشیا* و *پسودوموناس آئروژینوزا* معمولا مقاوم هستند.

اگزازولیدینون‌ها (Oxazolidinones)

اگزازولیدینون‌ها آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف اثر محدود می‌باشند و لاینزولید (Linezolid) موردی است که اخیراً استفاده می‌شود. لاینزولید از طریق تداخل در تشکیل کملپکس شروع متشکل از tRNA، mRNA و ریبوزوم، سنتز پروتئین را متوقف می‌کند. دارو به زیر واحد ریبوزومی 50S متصل شده و سبب تغییر جایگاه اتصال tRNA می‌گردد و بدین ترتیب تشکیل کمپلکس شروع 70S (70S Initiation Complex) را مهار می‌نماید. به دلیل مکانیسم منحصربفرد، مقاومت متقاطع با سایر مهار کننده‌های پروتئینی رخ نمی‌دهد. لاینزولید علیه تمام استافیلوکوکوس‌ها، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها (از جمله سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین‌ها، ونکومایسین و آمینوگلیکوزیدها) فعالیت دارد. از آنجایی که درمان عفونت‌های انتروکوکوس‌های مقاوم به چند دارو مشکل می‌باشد معمولاً استفاده از لاینزولید برای درمان این عفونت‌ها در نظر گرفته می‌شود اگرچه گسترش مقاومت دیده می‌شود.

کلرامفنیکل (Chloramphenicol)

کلرامفنیکل همانند تتراسایکلین‌ها، دارای طیف ضدباکتریایی وسیعی می‌باشد ولی در ایالات متحده بصورت رایج استفاده نمی‌شود. دلیل محدودیت استفاده از این دارو این است که علاوه بر تداخلی که در سنتز پروتئین باکتریایی می‌نماید سنتز پروتئین را در سلول‌های مغز استخوان (Bone Marrow Cells) انسان مختل نموده و می‌تواند ایجاد دیسکرازی‌های خونی از قبیل آنمی آپلاستیک (Aplastic Anemia) نماید. کلرامفنیکل از طریق اتصال برگشت‌پذیر با پپتیدیل ترانسفراز (Peptidyltransfrase) زیر واحد ریبوزومی 50S و در نتیجه مهار طویل سازی پپتید (Peptide Elongation) اثر باکتریواستاتیکی خود را اعمال می‌کند. مقاومت به کلرامفنیکل در باکتری‌های تولید کننده آنزیم کلرامفنیکل استیل ترانسفراز کد شونده توسط پلاسمید (Plasmid-encoded Chloramphenicol Acetyltransferase) مشاهده می‌شود که این آنزیم موجب استیله شدن گروه ۳-هیدروکسی کلرامفنیکل می‌گردد. محصول به وجود آمده توانایی اتصال به زیر واحد 50S را ندارد. در موارد کمتری موتاسیون‌های کروموزومی پروتئین‌های پورینی غشاء خارجی را تغییر داده و سبب می‌شود باسیل‌های گرم منفی نسبت به آنتی‌بیوتیک کمتر نفوذپذیر باشند.

ماکرولیدها (Macrolides)

اریترومایسین (Erythromycin) که از *استرپتومایسین اریتروس* (*Streptomyces erythreus*) مشتق شده است یک نمونه آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی می‌باشد (جدول ۵-۱۴ را ببینید). ساختار پایه این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها یک حلقه لاکتون ماکروسیکلیک متصل به دو قند دزوزآمین (Desosamine) و کلادینوز (Cladinose) می‌باشد. تغییر ساختار ماکرولید منجر به تولید آزیترومایسین، کلاریترومایسین و روکسی ترومایسین (Roxithromycin) شده است. ماکرولیدها از طریق اتصال برگشت‌پذیر به 23S rRNA زیر واحد ریبوزومی 50S که در نتیجه سبب مهار طویل شدن پلی پپتید (Polypeptide Elongation) میگردد، اثر خود را اعمال می‌نمایند. مقاومت به ماکرولیدها اغلب ناشی از متیلاسیون RNA ریبوزومی 23S بوده که از اتصال آنتی‌بیوتیک جلوگیری می‌شود. سایر مکانیسم‌هایی مقاومت شامل غیرفعال شدن ماکرولیدها توسط آنزیم‌ها (مانند استرازها، فسفوریلازها و گلیکوزیدازها) یا موتاسیون در 23S rRNA و پروتئین‌های ریبوزومی می‌باشد. ماکرولیدها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک با طیف فعالیت وسیع هستند. آن‌ها برای درمان عفونت‌های ریوی ناشی از گونه‌های *مایکوپلاسما*، *لژیونلا* و *کلامیدیا* و همچنین عفونت‌های ناشی از گونه‌های کمپیلوباکتر و

باکتری‌های گرم مثبت در بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی دارند استفاده می‌شوند. بیشتر باکتری‌های گرم منفی به ماکرولیدها مقاومند. آزیترومایسین و کلاریترومایسین همچنین برای درمان عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم‌ها (مانند *مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس*) استفاده می‌شوند.

کتولیدها (Ketolides)

کتولیدها مشتقات نیمه صناعی اریترومایسین می‌باشند که به منظور افزایش پایداری آن‌ها در برابر اسید، اصلاح شده‌اند. تلی ترومایسین (Telithromycin) هم اکنون تنها کتولید در دسترس برای استفاده در ایالات متحده می‌باشد. همانند ماکرولیدها، کتولیدها نیز به زیر واحد ریبوزومی 50S متصل می‌شوند و سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. هم‌اکنون استفاده از آن به درمان پنومونی اکتسابی از جامعه محدود شده است. این آنتی‌بیوتیک علیه *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *لژیونلا*، *مایکوپلاسما* و *کلامیدیا* فعال است، اما به دلیل ارتباط آن با سمیت استفاده از این دارو محدود گشته است.

کلیندامایسین (Clindamycin)

کلیندامایسین (در خانواده آنتی‌بیوتیک‌های لینکوزآمید (Lincosamide)) مشتقی از لینکومایسین است و در ابتدا از *استرپتومایسس لینکولنسیس* (*Streptomyces lincolnensis*) به دست آمده است. کلیندامایسین همانند کلرامفنیکل و ماکرولیدها از طریق اتصال به زیر واحد 50S ریبوزوم طویل سازی پروتئین (Protein Elongation) را مهار می‌کند. کلیندامایسین از طریق تداخل در اتصال کمپلکس آمینو اسید–آسیل–tRNA (-Amino acid-acyl tRNA Complex) فعالیت پپتیدیل ترانسفراز (Peptidyl Transferase) را مهار می‌کند. کلیندامایسین بر روی استافیلوکوکوس و باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی مؤثر بوده اما معمولاً علیه باکتری‌های گرم منفی هوازی غیر فعال است. متیلاسیون RNA ریبوزومی 23S منشاء مقاومت باکتریایی به این آنتی‌بیوتیک است. از آنجایی که اریترومایسین و کلیندامایسین هر دو می‌توانند این مقاومت آنزیمی (همچنین با واسطه پلاسمید) را القاء کنند مقاومت متقاطع بین این دو کلاس از آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌شود.

استرپتوگرامین‌ها (Streptogramins)

استرپتوگرامین‌ها دسته‌ای از پپتیدهای حلقوی هستند که توسط گونه‌های *استرپتومایسس* (*Streptomyces*) تولید می‌شوند. این آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت ترکیبی از دو جزء شامل استرپتوگرامین‌های گروه A و گروه B می‌باشند که به صورت سینرژیستی سنتز پروتئین را مهار می‌کنند، تجویز می‌شوند. کوئینوپریستین-دالفوپریستین (Quinupristin-dalfopristin) آنتی بیوتیکی است که در این کلاس هم اکنون در دسترس می‌باشد. دالفوپریستین به زیر واحد ریبوزومی 50S متصل می‌شود و سبب تغییر شکل (Conformational Change) ریبوزوم می‌گردد و بدین ترتیب اتصال کوئینوپریستین را تسهیل می‌کند. دالفوپریستین از طویل سازی زنجیره پپتیدی (Peptide Chain Elongation) ممانعت کرده و کوئینوپریستین باعث رهایی زنجیره‌های پپتیدی ناقص از ریبوزوم می‌شود. این داروی ترکیبی علیه استافیلوکوکوس‌ها، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس *فیسیوم* (اما نه انتروکوکوس *فکالیس*) مؤثر می‌باشد. استفاده از این داروی ترکیبی عمدتاً محدود به عفونت‌های تهدید کننده ناشی از *انتروکوکوس فیسیوم* مقاوم به ونکومایسین می‌باشد.

مهار سنتز اسید نوکلئیک

کینولون‌ها (Quinolones)

کینولون‌ها (جدول ۶-۱۴) یکی از پر استفاده‌ترین کلاسهای آنتی بیوتیکی هستند. این‌ها عوامل شیمی درمانی سنتتیک هستند که DNA توپرایزومراز تیپ II (گیراز) [DNA Topoisomerase Type II (gyrase)] و توپوایزومراز تیپ IV (Topoisomerase Type IV) باکتریایی که برای همانند سازی، نوترکیبی و ترمیم DNA مورد نیاز هستند را مهار می‌کنند. زیر واحد A از DNA گیراز هدف اصلی کینولون در باکتری‌های گرم منفی می‌باشد در صورتیکه توپرایزومراز تیپ IV هدف اصلی کینولون در باکتری‌های گرم مثبت می‌باشد. نالیدیکسیک اسید (Nalidixic Acid) اولین کینولون مورد استفاده در تجربه بالینی بود. این دارو جهت درمان عفونت‌های مجرای ادراری ناشی از انواع باکتری‌های گرم منفی استفاده می‌شد. ولی ایجاد مقاومت

جدول ۶-۱۴ . کینولون‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	طیف فعالیت
طیف اثر محدود (نالیدیکسیک اسید)	علیه باسیل‌های گرم منفی انتخابی فعال است، فعالیت مفیدی علیه باکتری‌های گرم مثبت ندارد.
طیف گسترده (Broad Spectrum) (سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین)	آنتی بیوتیک‌هایی با طیف گسترده هستند که دارای فعالیت علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشند.
طیف وسیع (Extended Spectrum)، موکسی فلوکساسین (Moxifloxacin)	آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که در مقایسه با کینولون‌های اولیه فعالیت بیشتری علیه باکتری‌های گرم مثبت (به ویژه استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها) دارند. فعالیت آن علیه باسیل‌های گرم منفی همانند سیپروفلوکساسین و کینولون‌های مربوطه است.

سریع نسبت به این دارو باعث عدم استفاده از این دارو گردید. این دارو هم اکنون توسط کینولون‌های جدیدتر و فعالتر مانند سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin)، لووفلوکساسین (Levofloxacin)، و موکسی فلوکساسین (Moxifloxacin) جایگزین شده است. با تغییر هسته دو حلقه‌ای کینولون، کینولون‌های جدیدتر ساخته می‌شوند (تحت عنوان فلوروکینولون‌ها نامیده می‌شوند). این آنتی‌بیوتیک‌ها فعالیت بسیار عالی علیه باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت دارند اگرچه مقاومت در پسودوموناس، استافیلوکوکوس‌های مقاوم به اگزاسیلین و انتروکوکوس‌ها به سرعت ایجاد می‌شود. به طور ویژه کینولون‌های وسیع‌الطیف جدیدتر فعالیت قابل توجهی علیه باکتری‌های گرم مثبت دارند.

مقاومت به کینولون‌ها توسط موتاسیون‌های کروموزومی در ژن‌های ساختاری DNA گیراز و توپوایزومراز تیپ IV ایجاد می‌شود. سایر مکانیسم‌ها شامل بیان بیش از اندازه پمپ‌های خروجی (Efflux Pumps) که به طور فعال دارو را حذف (خارج) می‌نمایند و موتاسیون در ژن‌های تنظیمی نفوذپذیری غشاء که جذب دارو را کاهش می‌دهند. هر یک از این مکانیسم‌ها عمدتاً منشاء کروموزومی دارند.

ریفامپین (Rifampin) و ریفابوتین (Rifabutin)

ریفامپین یک مشتق نیمه صناعی از ریفامایسین B است که توسط *استرپتومایسس مدیترانه‌ای* (*Streptomyces mediterranei*) تولید می‌شود و به RNA پلی مراز وابسته به DNA (DNA-dependent RNA Polymerase) متصل می‌شود و شروع سنتز RNA را مهار می‌کند. ریفامپین برای *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باکتریوسید* می‌باشد و علیه کوکسی‌های گرم مثبت هوازی شامل استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها بسیار فعال است.

از آنجایی که مقاومت می‌تواند به سرعت ایجاد شود ریفامپین معمولا همراه با یک یا چند آنتی‌بیوتیک مؤثر دیگر تجویز می‌شود. در باکتری‌های گرم مثبت مقاومت به ریفامپین در اثر موتاسیون در ژن کروموزومی کد کننده زیر واحد بتا از RNA پلی مراز (beta subunit of RNA Polymerase) ایجاد می‌شود. باکتری‌های گرم منفی به دلیل کاهش جذب آنتی‌بیوتیک هیدروفوب (Hydrophobic) بطور ذاتی به ریفامپین مقاوم هستند. ریفابوتین که مشتقی از ریفامایسین است طیف اثر و نحوه فعالیتی آن همانند ریفامایسین است. ریفابوتین به طور ویژه‌ای علیه *مایکوباکتریوم آویوم* فعال است.

مترونیدازول (Metronidazole)

مترونیدازول در ابتدا به عنوان یک عامل خوراکی برای درمان واژینیت ناشی از *تریکوموناس* معرفی شد. با این وجود مشاهده شد این دارو برای درمان آمیبیازیس، ژیاردیازیس و عفونت‌های باکتریایی بیهوازی شدید (شامل عفونت‌های ناشی از *باکتروئید فراژیلیس*) نیز مؤثر می‌باشد. مترونیدازول فعالیت قابل توجهی بر روی باکتری‌های هوازی یا بی‌هوازی اختیاری ندارد. خاصیت ضد میکروبی مترونیدازول ناشی از احیاء شدن گروه نیترو (nitro Group) آن توسط نیترورِدوکتاز باکتریایی (Bacterial Nitroreductase) است که سبب تولید ترکیبات

سمی می‌شود که DNA سلول میزبان می‌شکنند. مقاومت در نتیجه کاهش جذب آنتی‌بیوتیک یا حذف ترکیبات سایتوتوکسیک قبل از واکنش آن‌ها با DNA میزبان ایجاد می‌شود.

آنتی متابولیت‌ها (Antimetabolites)

سولفونامیدها (Sulfonamides) آنتی متابولیت‌هایی هستند که با پارا ـ آمینوبنزوئیک اسید (p-aminobenzoic Acid) رقابت می‌کنند و بدین ترتیب از سنتز اسید فولیک (Folic Acid) مورد نیاز برای برخی میکروارگانیسم‌های مشخص جلوگیری می‌کند. از آنجایی که ارگانیسم‌های پستانداران اسید فولیک را سنتز نمی‌کنند (به عنوان یک ویتامین نیاز دارند) در نتیجه سولفونامیدها با متابولیسم سلول‌های پستانداران تداخل ایجاد نمی‌کنند. **تری متوپریم (Trimethoprim)** آنتی متابولیت دیگری است که از طریق مهار دی هیدروفولات ردوکتاز (Dihydrofolate Reductase) و ممانعت از تبدیل دی هیدروفولات به تتراهیدروفولات در متابولیسم اسید فولیک تداخل می‌نماید. این عمل ممانعت کنندگی تشکیل تیمیدین، برخی از پورین‌ها، متیونین و گلیسین را مهار می‌نماید. تری متوپریم معمولا با سولفامتوکسازول ترکیب می‌شود تا یک ترکیب سینرژیستی که در دو مرحله از سنتز اسید فولیک فعال است، ایجاد شود. **داپسون (Dapsone)** و **پارا ـ آمینوسالیسیلیک اسید (p-aminosalicylic Acid)** نیز آنتی فولات‌هایی هستند که مشخص شده برای درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی مفید می‌باشند.

سولفونامیدها علیه طیف وسیعی از ارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی از قبیل نوکاردیا، کلامیدیا و برخی پروتوزوآها مؤثر می‌باشند. سولفانامیدهای دارای اثر کوتاه مانند سولفی زوکسازول (Sulfisoxazole) داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های مجرای ادراری ناشی از باکتری‌های حساس از قبیل اشریشیاکلی می‌باشد. تری متوپریم– سولفامتوکسازول (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) روی انواع زیادی از میکروارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر بوده و داروی انتخابی (Choice) برای درمان عفونت‌های حاد و مزمن مجرای ادراری است. این ترکیب برای درمان عفونت‌های ناشی از *پنوموسیستیس جیرووسی*، عفونت‌های باکتریایی مجرای تنفسی تحتانی، عفونت گوش میانی و سوزاک غیرپیچیده مؤثر می‌باشد.

مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های مختلف باشد. باکتری‌هایی از قبیل پسودوموناس در نتیجه سدهای نفوذپذیری مقاوم می‌باشند. کاهش میل ترکیبی دی هیدروفولات ردوکتاز می‌تواند منشاء مقاومت به تری متوپریم باشد. به علاوه باکتری‌هایی که از تیمیدین خارجی (Exogenous Thymidine) (مانند انتروکوکوس‌ها) استفاده می‌کنند نیز به طور ذاتی مقاوم هستند.

سایر آنتی‌بیوتیک‌ها

کلوفازیمین (Clofazimine) آنتی‌بیوتیکی لیپوفیل (Lipophilic) است که به داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) *مایکوباکتریوم‌ها* متصل می‌شود. علیه *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* بسیار فعال است، و داروی خط اول (First-line) جهت درمان عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم لپره است و به عنوان آنتی بیوتیک ثانویه برای درمان عفونت‌های ناشی از سایر گونه‌های مایکوباکتریوم توصیه می‌شود.

پیرازینآمید (Pyrazinamide (PZA)) در pH پایین مانند شرایط موجود در فاگولیزوزوم‌ها (Phagolysosomes) علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مؤثر می‌باشد. شکل فعال این آنتی‌بیوتیک اسید پیرازینوئیک (Pyrazinoic Acid) می‌باشد و زمانی که PZA در کبد هیدرولیز می‌شود، تولید می‌گردد. مکانیسمی که به وسیله آن PZA اثر خود را اعمال می‌کند هنوز ناشناخته است.

سوال‌ها

۱. مکانیسم عمل آنتی‌بیوتیک‌های زیر را شرح دهید؟ پنی‌سیلین، ونکومایسین، ایزونیازید، جنتامایسین، تتراسایکلین، اریترومایسین، پلی میکسین، سیپروفلوکساسین و سولفامتوکسازول.

۲. سه روشی که باکتری‌های از آن‌ها استفاده می‌کنند تا در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم شوند را نام ببرید. مکانیسم مقاومت به اگزاسیلین در استافیلوکوکوس؟ ایمی پنم در پسودوموناس و پنی‌سیلین در استرپتوکوکوس پنومونیه کدام است؟

۳. به وسیله کدام سه مکانیسم ارگانیسم‌ها مقاومت به آمینوگلیکوزیدها را کسب کرده‌اند؟

۴. کدام مکانیسم مسئول مقاومت به کوئینولون‌ها است؟

۵. تفاوت شیوه عملکردی تری متوپریم و سولفونامیدها در چیست؟

پاسخ‌ها

۱. پنی‌سیلین‌ها از طریق اتصال به پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (PBPs) از سنتز دیواره سلولی جلوگیری می‌کنند. آنزیم‌های تنظیمی (مانند ترانس پپتیداز، کربوکسی پپتیداز و ترانس گلیکوزیلاز) مسئول ساخت لایه‌های پپتیدوگلیکان دیواره سلولی است. ونکومایسین در باکتری‌های گرم مثبت سنتز دیواره سلولی را مختل می‌کند و این کار را با واکنش با D-alanin-D-alanin زنجیره جانبی که در تشکیل پل بین زنجیره‌های پپتیدوگلیکان نقش دارد، انجام می‌دهد. ایزونیازید سنتزمیکولیک اسید را که یکی از ترکیبات مهم دیواره سلولی مایکوباکتریوم‌هاست مختل می‌کند. جنتامایسین، اریترومایسین و تتراسایکلین از سنتز پروتئین‌ها در باکتری جلوگیری می‌کنند. جنتامایسین به طور غیرقابل برگشت به پروتئین ریبوزومی 30S متصل می‌شود که باعث اشتباه خوانده شدن mRNA و آزادسازی زودهنگام ریبوزوم از mRNA می‌شود. تتراسایکلین به طور غیرقابل برگشت به 30S ریبوزوم متصل می‌شود و از اتصال آمینواسیل_ترانسفراز RNA به کمپلکس 30S ریبوزوم_ mRNA جلوگیری می‌کند. اریترومایسین به طور قابل برگشت به 23S rRNA در ریبوزوم 50S متصل شده و از بزرگتر شدن پلی‌پپتید جلوگیری می‌کند. پلی‌میکسین همانند دترژنت‌ها از طریق واکنش با لیپوپلی ساکاریدها و فسفولیپیدها در غشای خارجی وارد غشای باکتری می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری سلولی می‌شود. سیپروفلوکساسین که نوعی فلوروکینولون است از فعالیت DNA توپوایزومراز II (گیراز)، که برای تکثیر، نوترکیبی و ترمیم DNA ضروری است، جلوگیری می‌کند. سولفامتوکسازول یک آنتی متابولیت است که از سنتز فولیک اسید جلوگیری می‌کند.

۲. باکتری‌ها می‌توانند به بتالاکتاماز مقاوم شوند توسط (۱) تخریب آنتی‌بیوتیک توسط بتالاکتامازها (۲) تغییر هدف (مانند PBP) به طوریکه یک PBP جدید بدست آورد، یا PBP از پیش موجود دچار تغییر شود و یا تولید یک PBP فعال از نظر آنزیمی که آنتی‌بیوتیک قادر به شناسایی آن نیست. (۳) جلوگیری از دسترسی به هدف توسط ایجاد یک سد نفوذناپذیر (مانند تغییر در پورین‌های دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی). *استافیلوکوکوس اورئوس* به اگزاسیلین و بتالاکتام‌های وابسته، از طریق بدست آوردن یک PBP جدید و فعال از نظر آنزیمی مقاوم می‌شود. *استرپتوکوکوس پنومونیه* از طریق اکتساب یک PBP تغییر یافته (از نظر نوترکیبی) مقاوم می‌شود. *پسودوموناس (آئروژینوزا)* از طریق یکی از دو مکانیسم زیر به ایمی‌پنم مقاوم می‌شوند: (۱) اکتساب یک بتالاکتامازی که کارباپنم را تخریب کند یا (۲) تغییر در غشای خارجی دیواره سلولی

پاسخ‌ها (ادامه)

(مانند موتاسیون پورین‌ها) که از ورود آنتی‌بیوتیک به درون سلول جلوگیری می‌کند.

۳. ارگانیسم‌ها می‌توانند به آمینوگلیکوزیدها مقاوم شوند از طریق: (۱) تغییر آنزیمی آنتی‌بیوتیک (شایع‌ترین روش) (۲) کاهش جذب آنتی‌بیوتیک به درون باکتری (۳) افزایش خروج آنتی‌بیوتیک از سلول (۴) جهش در محل اتصال ریبوزوم.

۴. باکتری‌ها به کینولون‌ها از طریق جهش کروموزومی در ژن‌های هدف (DNA گیراز و توپوایزومراز IV)، مقاوم می‌شوند. روش‌های دیگری که کمتر شایع هستند شامل کاهش جذب دارو توسط جهش در ژن‌های تنظیم کننده نفوذپذیری و نیز توسط بیان زیاد پمپ خارج کننده که به طور فعالی دارو را بیرون می‌کند.

۵. تری‌متوپریم از طریق مهار فعالیت دی‌هیدروفولات ردوکتاز (مهار تبدیل دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات) در متابولیسم فولیک اسید تداخل ایجاد می‌کند. سولفونامیدها دی‌هیدروفولیک اسید سنتاز را مهار می‌کنند و باعث مهار سنتز فولیک اسید در یک مرحله متفاوت دیگر می‌شوند.

فصل

۱۵ استافیلوکوکوس و کوکسی‌های گرم مثبت وابسته

یک پرسنل ۲۶ ساله نیروی دریایی با زخم‌های بزرگ پر از چرک بر روی هر دو پا که به وسیله اریتما احاطه شده بودند به مرکز پزشکی مراجعه نموده است. به عفونت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مشکوک است.

۱. چه خصوصیات ساختمانی منحصر به این گونه استافیلوکوکوس می‌باشد؟

۲. چگونه سایتوتوکسین‌های تولید شده توسط این ارگانیسم ایجاد تظاهرات بالینی مشاهده شونده در این بیمار می‌نمایند؟

۳. سه توکسین مجزا دیگر در این سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس شرح داده شده‌اند. چه بیماری‌هایی مرتبط با این توکسین‌ها می‌باشند؟

۴. مقاومت به کدام یک از کلاس بزرگ آنتی‌بیوتیک‌ها در حال حاضر در عفونت‌های اکتسابی از جامعه ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس شایع است؟

پاسخ‌ها

۱. کوآگولاز، پروتئین A، تایکوئیک اسید اختصاصی گونه. دو مورد اول به طور معمول برای شناسایی *استافیلوکوکوس اورئوس* استفاده می‌شوند.

۲. استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند تعدادی از سایتوتوکسین‌ها شامل توکسین آلفا، توکسین بتا (اسفنگومیلیناز C نیز نامیده می‌شود)، توکسین دلتا، توکسین گاما و لوکوسیدین P-V، را تولید نماید. این سایتوتوکسین‌ها می‌توانند بسیاری از سلول‌های میزبان شامل لوکوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها و پلاکت‌ها را تخریب نمایند.

۳. توکسین‌های اکسفولیاتیو- سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکسی، انتروتوکسین-مسمومیت غذایی، توکسین یک سندروم شوک توکسیک-سندروم شوک توکسیک.

۴. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز شامل متی‌سیلین، اگزاسیلین، نافسیلین و دی‌کلوگزاسیلین. استافیلوکوکوس‌های مقاوم به پنی‌سیلین‌ها به تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم می‌باشند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

استافیلوکوکوس اورئوس

کلمات کلیدی

کوآگولاز، سایتوتوکسین‌ها، توکسین‌های اکسفولیاتیو، انتروتوکسین‌ها، سندروم شوک توکسیک، MRSA.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت کاتالاز مثبت که به صورت دسته‌جات کنار هم آرایش یافته‌اند.
- گونه‌ها به وسیله داشتن کوآگولاز، و پروتئین A و شناسایی می‌شوند.
- فاکتورهای بیماریزایی شامل ترکیبات ساختاری که اتصال به بافت‌های میزبان را تسهیل می‌کنند و مهار فاگوسیتوز، و انواعی از توکسین‌ها و آنزیم‌های هیدرولیزکننده می‌باشند (به جدول ۳-۱۵ مراجعه کنید).
- عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان و جامعه ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) یک مشکل مهم در سراسر جهان هستند.

اپیدمیولوژی

- فلور نرمال موجود بر روی پوست و سطوح مخاطی هستند.
- ارگانیسم‌ها می‌توانند بر روی سطوح خشک برای مدت‌های طولانی زنده بمانند (به دلیل داشتن لایه

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

پپتیدوگلیکان ضخیم و عدم وجود غشاء خارجی می‌باشد).

- گسترش فرد به فرد از طریق تماس مستقیم یا تماس با وسایل آلوده (مانند تخت خواب‌ها، لباس‌ها) اتفاق می‌افتد.
- فاکتورهای خطر شامل وجود جسم خارجی (مثلاً تراشه، جراحی، پروتز، کتتر)، سابقه عمل جراحی، و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که فلور میکروبی نرمال را مهار می‌کنند، می‌باشند.
- بیماران در خطر جهت ابتلا به بیماری‌های خاص شامل نوزادان (سندروم فلسی شدن پوست)، کودکان کم‌سن دارای بهداشت شخصی ضعیف (زردزخم و سایر عفونت‌های پوستی)، زنان در دوره ماهانه (سندروم شوک توکسیک)، بیماران دارای کتترهای درون عروقی (باکتریمی و اندوکاردیت) یا شانت‌ها (مننژیت) و بیماران دارای عفونت تنفسی تضعیف‌کننده یا عفونت تنفسی ویروسی قبلی (پنومونی) می‌باشند.
- هم‌اکنون MRSA شایع‌ترین عامل عفونت‌های بافت نرم و پوست اکتسابی از جامعه می‌باشد.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها شامل بیماری‌های مرتبط با توکسین (مسمومیت غذایی، سندروم شوک توکسیک، سندروم فلسی شدن پوست)، بیماری‌های چرک‌زا (زردزخم، فولیکولیت، فورنکل‌ها، کربونکل‌ها، عفونت‌های زخم) و سایر بیماری‌های سیستمیک می‌باشند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی برای عفونت‌های چرک‌زا مفید هستند اما برای عفونت‌های خون یا عفونت‌های وابسته به توکسین مفید نمی‌باشند.
- استافیلوکوکوس‌ها وقتی که روی محیط‌های غیر انتخابی کشت داده می‌شوند به سرعت رشد می‌کنند.
- محیط‌های انتخابی (مانند مانیتول سالت آگار) می‌توانند برای جداسازی استافیلوکوکوس اورئوس در نمونه‌های آلوده استفاده شوند.
- تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک برای غربالگری بیماران برای ناقلین استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین (MRSA) مفید هستند.
- استافیلوکوکوس اورئوس به وسیله تست‌های بیوشیمیایی (مانند کوآگولاز)، پروب‌های ملکولی یا اسپکترومتری حجمی شناسایی می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های موضعی به وسیله جراحی و تخلیه کردن مدیریت می‌شوند، برای عفونت‌های سیستمیک درمان آنتی‌بیوتیکی در نظر گرفته می‌شود.
- درمان تجربی باید شامل آنتی‌بیوتیک‌های فعال علیه سویه‌های MRSA باشد.
- درمان خوراکی می‌تواند شامل تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، داکسی‌سایکلین یا مینوسایکلین، کلیندامایسین یا لاینزولید باشد. ونکومایسین داروی انتخابی جهت درمان درون عروقی است، از داپتومایسین، تیگسیکلین یا لاینزولید به عنوان درمان‌های جایگزین قابل قبول استفاده می‌شود.
- درمان برای بیماران مبتلا به مسمومیت غذایی به صورت علامتی است (اگرچه منبع عفونت باید شناسایی شود بنابراین روش‌های پیشگیری‌کننده مناسب می‌توانند وضع شوند).
- تمیز کردن صحیح زخم‌ها و استفاده از ماده ضدعفونی در جلوگیری از عفونت‌ها کمک می‌کند.
- از طریق شستن دست‌ها و پوشاندن پوست در تماس به پرسنل پزشکی کمک می‌کند که از عفونت یا گسترش آن به سایر بیماران جلوگیری شود.

استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی

کلمات کلیدی

- فرصت‌طلب، اسلایم‌لایر، تحت حاد.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت، کاتالاز مثبت، کوآگولاز منفی که به صورت دستجات در کنار هم آرایش یافته‌اند.
- نسبتا غیر بیماریزا است، اگرچه تولید اسلایم‌لایر می‌تواند اجازه اتصال به اجسام خارجی (مانند کتترها، گرافت‌ها، دریچه‌ها و مفصل‌های مصنوعی، شانت‌ها) را بدهد و باکتری را از فاگوسیتوز و آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت کند.

اپیدمیولوژی

- فلور نرمال روی سطح پوست و غشاءهای مخاطی انسان می‌باشند.
- ارگانیسم‌ها می‌توانند برای دوره‌های طولانی روی سطوح خشک زنده بمانند.
- گسترش فرد به فرد از طریق تماس مستقیم یا تماس با وسایل آلوده رخ می‌دهد، اگرچه اغلب عفونت‌ها توسط ارگانیسم‌های خود بیمار ایجاد می‌شوند.
- بیماران وقتی که جسم خارجی دارند در خطر هستند.
- ارگانیسم‌ها در همه جا حضور دارند بنابراین محدودیت‌های جغرافیایی یا فصلی ندارند.

بیماری‌ها

- عفونت‌ها شامل اندوکاردیت تحت حاد، عفونت‌های مرتبط با جسم‌های خارجی و عفونت‌های مجرای ادراری می‌باشند.

تشخیص

- همانند عفونت‌های ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی اگزاسیلین (یا سایر پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز) یا ونکومایسین برای سویه‌های مقاوم به اگزاسیلین می‌باشند.
- خارج کردن جسم خارجی اغلب جهت درمان موفقیت‌آمیز لازم است.
- درمان سریع اندوکاردیت یا عفونت‌های شانت برای جلوگیری از آسیب بافتی بیشتر یا تشکیل کمپلکس ایمنی ضروری است.

کوکسی‌های گرم مثبت یک مجموعه هتروجنوس از باکتری‌ها می‌باشند. ویژگی‌های متداول آن‌ها شکل کروی، واکنش رنگ گرم و عدم حضور اندوسپورها می‌باشد. وجود یا عدم وجود کاتالاز (Catalase) برای تقسیم بندی جنس‌های گوناگون استفاده می‌شود. کاتالازها آنزیم‌هایی هستند که پراکسید هیدروژن را به آب و گاز اکسیژن تبدیل می‌نمایند. مهمترین جنس کاتالاز مثبت هوازی *استافیلوکوکوس* است (در این فصل بحث شده است) و مهمترین جنس‌های کاتالاز منفی هوازی یعنی *استرپتوکوکوس* و *انتروکوکوس* در فصل بعدی بحث می‌شوند.

استافیلوکوکوس‌ها کوکسی‌های گرم مثبت هستند که در یک الگویی شبیه دسته ای از انگورها رشد می‌کنند (جدول ۱-۱۵، شکل ۱-۱۵)، اگرچه، ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی نیز ممکن است به صورت سلول‌های منفرد، جفت جفت یا زنجیره‌های کوتاه دیده شوند. بیشتر استافیلوکوکوس‌ها دارای قطر ۰/۵ تا ۱/۵ میکرومتر، غیر متحرک (Nonmotile)، و توانایی رشد در شرایط مختلف یعنی هم به صورت هوازی و هم به صورت بی‌هوازی، در محیط‌های حاوی غلظت بالای نمک (مثلا ۱۰درصد کلرید سدیم) و همچنین محدوده دمایی ۱۸ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد را دارند. در حال حاضر این جنس بیش از ۸۰ گونه و زیرگونه می‌باشد که بسیاری از آن‌ها روی پوست و غشاهای مخاطی انسان‌ها حضور دارند. برخی گونه‌ها دارای جایگاه‌های بسیار اختصاصی هستند که به طور شایع در آنجا یافت می‌شوند. برای مثال، استافیلوکوکوس اورئوس قسمت قدامی مجراهای بینی را کلونیزه می‌کند، *استافیلوکوکوس کپیتیس (Staphylococcus capitis)* جایی که غدد سباسه حضور دارند (مثلا پیشانی) یافت می‌شود و *استافیلوکوکوس همولیتیکوس (Staphylococcus haemolyticus)* و *استافیلوکوکوس هومینیس (Staphylococcus hominis)* در نواحی که غدد اپوکرین حضور دارند (مثلا زیر بغل)، پیدا می‌شوند. استافیلوکوکوس‌ها پاتوژن‌های مهمی در انسان‌ها هستند که موجب طیف وسیعی از بیماری‌های سیستمیک تهدید کننده زندگی شامل عفونت‌های پوست، بافت‌های نرم، استخوان‌ها و مجرای ادراری و نیز عفونت‌های فرصت طلب می‌شوند (جدول ۲-۱۵). شایع‌ترین گونه‌های مرتبط با بیماری‌های انسانی استافیلوکوکوس اورئوس (بیماریزاترین و شناخته شده‌ترین عضو این جنس)، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استافیلوکوکوس همولیتیکوس، استافیلوکوکوس لوگدوننسیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس هستند. استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) به دلیل ایجاد عفونت‌های شدید در بیماران بستری در بیمارستان و بیرون از بیمارستان درکودکان و بزرگسالان از قبل سالم، بد نام می‌باشد. کلونی‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* در نتیجه پیگمان‌های کاروتنوئید (Carotenoid Pigments) که در طی رشدشان تشکیل می‌شود، طلایی یا زردرنگ هستند و از اینرو این نام گونه می‌باشد. همچنین شایع‌ترین گونه در انسان‌هاست که آنزیم کوآگولاز (Coagulase) تولید می‌کند، بنابراین، این خصوصیت یک تست تشخیصی مفید می‌باشد. هنگامی که

جدول ۱-۱۵. استافیلوکوکوس‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
استافیلوکوکوس (*Staphylococcus*)	*staphyle* به معنی خوشه ای از انگورها، *coccus* به معنی دانه یا توت (کوکسی‌های شبیه انگور).
استافیلوکوکوس اورئوس (*S. aureus*)	*aureus* به معنی طلائی (طلائی یا زرد).
استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس (*S. epidermidis*)	*epidermidis* به معنی پوست بیرونی (از اپیدرم یا پوست بیرونی).
استافیلوکوکوس لوگدوننسیس (*S. lugdunesis*)	*lugdunum* برگرفته از نام لاتین لیون فرانسه، جایی که ارگانیسم اولین بار ایزوله شده، می‌باشد.
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس (*S. saprophyticus*)	*sapros* به معنی فاسد، *phyton* به معنی گیاه (ساپروفیتیک یا رشد کننده بر روی بافت‌های مرده).

یک کلونی *استافیلوکوکوس اورئوس* در پلاسما حل می‌شود کوآگولاز به یک فاکتور سرمی (Serum Factor) متصل می‌شود و این کمپلکس فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند که منجر به تشکیل لخته می‌گردد. دیگر گونه‌های استافیلوکوکوسی که کوآگولاز تولید نمی‌کنند مجموعا به عنوان استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی نامیده می‌شوند. این یک وجه تمایز مفید است زیرا استافیلوکوکوس‌های



شکل ۱-۱۵. رنگ آمیزی گرم از استافیلوکوکوس در کشت خون.

جدول ۲-۱۵. گونه‌های استافیلوکوکوسی شایع و بیماری‌های آن‌ها

ارگانیسم	بیماری‌ها
استافیلوکوکوس اورئوس	وابسته به توکسین (مسمومیت غذایی، سندروم فلسی شدن پوست، سندروم شوک توکسیک)، جلدی (کربونکل، فولیکولیت، فورنکل، زردزخم، عفونت‌های زخم)، سایر (باکتریمی، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، اوستئومیلیت، آرتریت سپتیک).
استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس	باکتریمی، اندوکاردیت، زخم‌های جراحی، عفونت‌های فرصت طلب ناشی از کتترها، شانت‌ها، وسایل مصنوعی
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	عفونت‌های مجرای ادراری
استافیلوکوکوس لوگدوننسیس	اندوکاردیت

کوآگولاز منفی کمتر بیماریزا بوده و عمدتا سبب ایجاد عفونت‌های فرصت‌طلب می‌شوند.

فیزیولوژی و ساختار

کپسول و اسلایم لایر

خارجی‌ترین لایه دیواره سلولی بسیاری از استافیلوکوکوس‌ها با یک کپسول پلی ساکاریدی **(Polysaccharide Capsule)** پوشیده شده است. یازده سروتیپ کپسولی در استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی شده است. سروتیپ‌های ۱و۲ دارای کپسول‌های بسیار ضخیم هستند و کلونی‌های با ظاهر موکوئیدی (Mucoid-appearing) ایجاد می‌کنند اما به ندرت با بیماری انسانی مرتبط هستند. برعکس، سروتیپ‌های ۵ و ۸ با حدود ۷۵ درصد عفونت‌ها در انسان‌ها مرتبط می‌باشند. کپسول بوسیله مهار فاگوسیتوز ارگانیسم‌ها بوسیله لوکوسیت‌های چند هسته‌ای (PMNs) از باکتری‌ها حفاظت می‌کند. یک لایه با اتصال شل، قابل حل در آب (اسلایم لایر **(Slime Layer)** یا بیوفیلم) متشکل از مونوساکاریدها، پروتئین‌ها و پپتیدهای کوچک در مقادیر مختلف توسط اکثر استافیلوکوکوس‌ها تولید می‌شود. این ماده خارج سلولی باکتری‌ها را به بافت‌ها

و اجسام خارجی مانند کتترها، گرافت‌ها، دریچه‌های مصنوعی و مفصل‌ها و شانت‌ها متصل می‌کند و خصوصا برای زنده ماندن استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی نسبتا غیر بیماریزا، حائز اهمیت است.

پپتیدوگلیکان و آنزیم‌های وابسته

شناخت ساختار دیواره سلولی باکتریایی گرم مثبت مهم است زیرا این ساختار هدف بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های مهم است. نیمی از وزن سلولی را پپتیدوگلیکان تشکیل می‌دهد. پپتیدوگلیکان از لایه‌هایی از زنجیره‌های گلیکان که با ۱۰ تا ۱۲ زیر واحد متناوب از ان استیل گلوکز آمین و ان استیل مورامیک اسید ساخته شده، تشکیل شده است. زنجیرهای جانبی اولیگوپپتیدی به زیرواحدهای ان استیل مورامیک متصل شده‌اند و سپس با پل‌های پپتیدی بصورت متقاطع اتصال پیدا کرده‌اند. برخلاف باکتری‌های گرم منفی، لایه پپتیدوگلیکان در ارگانیسم‌های گرم مثبت متشکل از تعداد زیادی لایه‌های با اتصال متقاطع است که سبب سخت‌تر شدن دیواره سلولی می‌گردند. آنزیم‌های کاتالیز کننده ساختار لایه پپتیدوگلیکان، پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین[1] نامیده می‌شوند زیرا اینها هدف پنی‌سیلین‌ها و دیگر آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام قرار می‌گیرند. مقاومت باکتریایی نسبت به متی سیلین و پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌های وابسته از طریق اکتساب یک ژن (*mecA* و *mecC*) واسطه گری می‌شود که کد کننده پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین جدیدی بنام PBP2a است، این پروتئین تمایل کمی به متی‌سیلین و پنی‌سیلین‌های مرتبط و سفالوسپورین‌ها دارد. (برای جزئیات بیشتر به بخش درمان، پیشگیری و کنترل رجوع کنید). ژن mecA بر روی کاست کروموزومی *mec* استافیلوکوکوسی[2] قرار گرفته است و توالی‌های چندین ژن از این کاست توصیف شده‌اند. این اطلاعات بجا و حائز اهمیت است زیرا سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA)[3] قبلا محدود به عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان بودند و در حال حاضر در سطح جامعه حضور دارند و مسئول اکثر عفونت‌های استافیلوکوکوسی می‌باشند.

1- Penicillin-binding Proteins
2- Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*)
3- Methicillin-resistant S. *aureus* (MRSA)

اگرچه سویه‌های بیمارستانی و اجتماع در آغاز مجزا بودند اما انتقال در درون و خارج از بیمارستان هم‌اکنون شایع است و بنابراین سویه MRSA یافت نمی‌شود که منحصراً در هر یک از مکان‌ها باشد.

پپتیدوگلیکان دارای فعالیتی شبیه اندوتوکسین، تحریک‌کننده تولید تب‌زاهای داخلی، فعال‌سازی کمپلمان، تحریک کننده تولید اینترلوکین 1 (IL-1) از مونوسیت‌ها و اجتماع PMNS (یک پروسه مسئول برای تشکیل آبسه) می‌باشد.

اسیدهای تایکوئیک و اسیدهای لیپوتایکوئیک

اسیدهای تایکوئیک (Teichoic Acids) از دیگر ترکیبات عمده دیواره سلولی هستند. اسیدهای تایکوئیک، پلیمرهای حاوی فسفات اختصاصی گونه (Species-specific) می‌باشند که با انتهاهای ان- استیل مورامیک اسید از لایه پپتیدوگلیکان یا لیپیدهای درون غشاء سیتوپلاسمی (اسیدهای لیپوتایکوئیک)[4] پیوندهای کووالانسی برقرار می‌کنند. اگرچه اسیدهای تایکوئیک ایمونوژن‌های ضعیفی هستند، هنگامی که به پپتیدوگلیکان متصل می‌شوند، پاسخ آنتی‌بادی اختصاصی را برمی‌انگیزند. اگرچه تولید آنتی‌بادی‌ها در آغاز به عنوان مارکری برای عفونت استافیلوکوکوس اورئوس استفاده می‌شد اما در سال‌های اخیر این تست غیرحساس از رده خارج شده است.

پروتئین‌های چسبنده سطحی

مجموعه بزرگی از پروتئین‌های سطحی در استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی شده‌اند که فاکتورهای بیماریزایی مهمی می‌باشند زیرا آنها به پروتئین‌های ماتریکس میزبان متصل به بافت‌های میزبان (مثلاً فیبرونکتین، فیبرینوژن، الاستین، کلاژن) متصل می‌شوند. اغلب این پروتئین‌های چسبنده سطحی به صورت کووالانسی به پپتیدوگلیکان دیواره سلولی در استافیلوکوکوس متصل شده‌اند و تحت عنوان پروتئین‌های MSCRAMM (اجزاء سطح میکروبی شناسایی کننده ملکول‌های ماتریکس چسبنده [Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules]) نامیده می‌شوند. استفاده از

4- Lipoteichoic Acids

عبارت اختصاری برای این پروتئین‌های انفرادی گیج‌کننده است، برای مثال پروتئین A استافیلوکوکوسی (spa) به گیرنده Fc ایمونوگلوبولین (Ig)G1، IgG2 و IgG4 متصل می‌گردد، پروتئین A متصل‌شونده به فیبرونکتین، همانطور که از نامش برمی‌آید، به فیبرونکتین متصل می‌گردد و پروتئین A سطحی استافیلوکوکوس اورئوس دارای یک عملکرد نامشخص می‌باشد. شناخته‌شده‌ترین پروتئین‌های MSCRAMM شامل پروتئین A استافیلوکوکوسی، پروتئین‌های A و B متصل‌شونده به فیبرونکتین و پروتئین‌های A و B فاکتور مجتمع‌کننده می‌باشند. پروتئین‌های فاکتور مجتمع‌کننده (کوآگولاز نیز نامیده می‌شوند) به فیبرینوژن متصل می‌گردند و آن را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌نمایند و باعث می‌شوند استافیلوکوکوس‌ها انباشته یا مجتمع شوند. همه اینها می‌تواند سبب ایجاد اشتباه گردند بنابراین مهم است که دو حقیقت را به یاد داشته باشیم: (۱) استافیلوکوکوس اورئوس دارای تعدادی از پروتئین‌ها بر روی سطح باکتریایی است که به ارگانیسم اجازه می‌دهد به سلول‌های میزبان متصل و عفونت را تثبیت نماید و (۲) برخی از این پروتئین‌ها منحصر به استافیلوکوکوس اورئوس بوده و می‌توانند برای شناسایی ارگانیسم بکار روند.

غشاء سیتوپلاسمی

غشاء سیتوپلاسمی از کمپلکسی از پروتئین‌ها، لیپیدها و مقدار کمی از کربوهیدرات‌ها تشکیل شده است. این غشاء به عنوان سدی اسمزی برای سلول عمل می‌کند و لنگرگاهی برای آنزیم‌های بیوسنتز سلولی و تنفسی، فراهم می‌کند.

بیماریزایی و ایمنی

توانایی استافیلوکوکوس‌ها در ایجاد بیماری بستگی به توانایی باکتری‌ها در فرار از فاگوسیتوز شدن، تولید پروتئین‌های سطحی که باعث چسبندگی باکتری‌ها به بافت‌های میزبان در طی کلونیزاسیون می‌شوند و ایجاد بیماری از طریق تولید توکسین‌های اختصاصی و آنزیم‌های هیدرولیتیک، که باعث تخریب بافتی می‌شوند، دارد (جدول ۳-۱۵). این خصوصیات یعنی تهاجم ایمونولوژیک، اتصال و تخریب بافتی در اغلب ارگانیسم‌های بیماریزا متداول هستند.

تنظیم ژن‌های بیماریزایی

بیان فاکتورهای بیماریزایی در استافیلوکوکوس‌ها تحت کنترل پیچیده اوپرون arg (Accessory Gene Regulator) است. این سیستم کنترل کوئورم – سنسینگ [Quorum-Sensing Control System] (تراکم باکتریایی) اجازه بیان پروتئین‌های چسبنده را می‌دهد و کلونیزاسیون بافتی را هنگامی که تراکم باکتری پایین است تقویت می‌کند و تهاجم بافتی و تولید آنزیم‌های هیدرولیتیک و توکسین‌ها را وقتی که تراکم بالا است تقویت می‌کند. اوپرون پپتیدهای اتواینديوسر (Autoinducer peptides [AIP1-4]) را کد می‌کند که به گیرنده‌های سطح سلول متصل شده و بیان پروتئینی را بر اساس تراکم جمعیتی تنظیم می‌کند. تنظیم ایمنی ذاتی بیماریزایی باکتریایی به وسیله آپولیپوپروتئین B (Apolipoprotein) (VLDL ، LDL) است واسطه‌گری می‌شود که به AIPs متصل می‌شود و سیگنال‌دهی agr (agr Signaling) مهار می‌کند. از اینرو در شرایط اپتیمم تراکم باکتریایی در غلظت پایین نگه داشته می‌شود که سبب فراهم‌سازی سودمندی‌های تحریک ایمنی به وسیله کلونیزاسیون استافیلوکوکوس‌ها بدون پیامدهای تهاجم به بافت و تخریب می‌شود.

دفاع در برابر ایمنی ذاتی

استافیلوکوکوس‌های دارای کپسول در سرم با اپسونین‌ها (یعنی فاکتور C3 کمپلمان، IgG) پیوند برقرار می‌کنند، اما کپسول بوسیله مهار فاگوسیتوز ارگانیسم‌ها توسط لوکوسیت‌های چند هسته‌ای، از باکتری محافظت می‌کند. با این وجود در حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی ترشح شده علیه استافیلوکوکوس، C3 افزایش یافته به باکتری‌ها متصل می‌شود، که خود منجر به فاگوسیتوز می‌شود. همچنین، اسلایم لایر (Slime Layer) خارج سلولی در فاگوسیته شدن باکتری‌ها اختلال ایجاد می‌کند. توانایی پروتئین A برای پیوند با ایمونوگلوبولین‌ها به طور موثری از حذف استافیلوکوکوس اورئوس از طریق ایمنی وابسته به آنتی‌بادی جلوگیری می‌کند. پروتئین A خارج سلولی همچنین می‌تواند به آنتی‌بادی‌ها متصل شده و در نتیجه

جدول ۳-۱۵. فاکتورهای بیماریزایی استافیلوکوکوس اورئوس

فاکتورهای بیماریزایی	اثرات بیولوژیک
ترکیبات ساختاری	
کپسول (Capsule)	مانع کموتاکسی و فاگوسیتوز می‌شود، مانع تکثیر سلول‌های مونونوکلئر می‌شود.
اسلایم لایر (Slime Layer)	اتصال به اجسام خارجی را تسهیل می‌کند.
پپتیدوگلیکان (Peptidoglycan)	فراهم سازی ثبات اسمزی، تحریک تولید تب زای درونی (فعالیت شبیه به اندوتوکسین)، جذب کننده شیمیایی لوکوسیت (ایجاد آبسه)، مهار فاگوسیتوز.
اسید تایکوئیک (Teichoic Acid)	به فیبرونکتین متصل می‌شود.
پروتئین A (Protein A)	مهار حذف با واسطه آنتی‌بادی بوسیله اتصال به گیرنده‌های FC ایمونوگلوبولین‌های IgG_1 و IgG_2، IgG_4، جذب کننده شیمیایی لوکوسیت، ضد کمپلمان.
توکسین‌ها	
سایتوتوکسین‌ها (Cytotoxins)	برای بسیاری از سلول‌های شامل لوکوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها ماکروفاژها و پلاکت‌ها سمی می‌باشند.
توکسین‌های اکسفولیاتیو (ETA ، ETB)	سرین پروتئازهایی (Serine Proteases) که پل‌های درون سلولی را در استراتوم گرانولوزوم (Stratum granulosum) اپیدرم می‌شکنند.
انترو توکسین‌ها	سوپر آنتی‌ژن‌ها (تکثیر سلول‌های T و آزادسازی سایتوکاین‌ها را برمی انگیزند)، تحریک آزاد سازی واسطه‌های التهابی در Mast Cells، افزایش حرکات روده ای و از دست دادن مایعات و همچنین حالت تهوع و استفراغ.
توکسین-۱سندروم شوک توکسیک (Toxic Shock Syndrome Toxin-1)	سوپر آنتی‌ژن (تکثیر سلول‌های T و آزادسازی سایتوکین‌ها را تحریک می‌کند) نشت یا تخریب سلولی سلول‌های اندوتلیال را سبب می‌شود.
آنزیم‌ها	
کوآگولاز (Coagulase)	فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند.
هیالورونیداز (Hyaluronidase)	اسیدهای هیالورونیک بافت همبند را هیدرولیز می‌کند و انتشار استافیلوکوکوس را در بافت تسریع می‌کند.
فیبرینولیزین (Fibrinolysin)	لخته‌های فیبرین را حل می‌کند.
لیپازها (Lipases)	لیپیدها را هیدرولیز می‌کنند.
نوکلئازها (Nucleases)	DNA را هیدرولیز می‌کنند.

DNA، دی اکسی دیبونوکلئیک اسید؛ Ig، ایمونوگلوبولین

موجب تشکیل کمپلکس‌های ایمنی و به دنبال آن مصرف کمپلمان می‌گردد.

توکسین‌های استافیلوکوکوسی

استافیلوکوکوس اورئوس توکسین‌های زیادی شامل پنج توکسین سایتولیتیک یا آسیب رساننده به غشاء (آلفا، بتا، دلتا، گاما و پنتون- والنتین [P-V] لوکوسیدین)، دو توکسین اکسفولیاتیو (A و B)، انتروتوکسین‌های متعدد (A تا E، G تا X بعلاوه واریانت‌های متعدد)، و توکسین-۱ سندروم شوک توکسیک (TSST-1) تولید می‌کند.

توکسین‌های سایتولیتیک را به عنوان همولیزین‌ها توصیف کرده‌اند، اما این یک نامگذاری نادرست می‌باشد، زیرا فعالیت چهار توکسین اول صرفا منحصر به سلول‌های قرمز خون نمی‌باشند و P-V لوکوسیدین قادر به لیز اریتروسیت‌ها نمی‌باشد. سایتوتوکسین‌ها می‌توانند نوتروفیل‌ها را لیز کنند که خود منجر به آزاد سازی آنزیم‌های لیزوزومی می‌شود که و به دنبال آن بافت‌های اطراف را تخریب می‌کنند. یک سایتوتوکسین بنام P-V لوکوسیدین با عفونت‌های پوستی و تنفسی مرتبط می‌باشد.

اکسفولیاتیو توکسین A (Exfoliative Toxin A)،

انتروتوکسین‌ها (Enterotoxins) و TSST-1 به دسته ای از پلی پپتیدها به نام سوپر آنتی ژن‌ها (Superantigens) تعلق دارند. این توکسین‌ها به مولکول‌های بزرگ کمپلکس سازگار نسجی کلاس دو (MHC II) بر روی ماکروفاژها متصل می‌شوند که به نوبه خود با نواحی متغیر زیر واحد بتا گیرنده‌های اختصاصی سلول T (**VβTCR**) در تعامل می‌باشند. نتیجه آن آزاد سازی عظیم سایتوکین‌ها هم بوسیله ماکروفاژ (TNF-α و IL-1β) و هم سلول‌های T (TNF-β ، IL-2 و IFN-γ) باشد. آزادسازی TNF-α و TNF-β با شوک و کاهش فشار خون همراه بوده و تب با آزادسازی IL-1β مرتبط است.

سایتوتوکسین‌ها

آلفا توکسین (Alpha Toxin) که می‌تواند هم بر روی کروموزوم باکتریایی (Bacterial Chromosome) و هم پلاسمید (Plasmid) کد شود، یک پلی پپتید۳۳۰۰۰ دالتونی می‌باشد که توسط اغلب سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس که بیماری انسانی ایجاد می‌کنند، تولید می‌شود. این توکسین عضله صاف را در رگ‌های خونی تخریب می‌کند و برای انواع زیادی از سلول‌ها شامل اریتروسیت‌ها، لوکوسیت‌ها، هپاتوسیت‌ها و پلاکت‌ها سمی می‌باشد. آلفاتوکسین به سطح سلول متصل شده و به صورت یک هپتامتر (۷ ملکول توکسین) تجمع می‌یابد و منجر به ایجاد سوراخ‌های ۱ تا ۲ نانومتری می‌شود. خروج سریع +K و ورود ++Ca2 ، Na و دیگر مولکول‌های کوچک منجر به تورم اسمزی و لیز سلولی می‌شود. اعتقاد بر این است که آلفا توکسین یک واسطه مهم آسیب بافتی در بیماری استافیلوکوکسی می‌باشد.

بتا توکسین (Beta toxin)، که اسفنگومیلیناز C (Sphingomyelinase C) نیز نامیده می‌شود، یک پروتئین حساس به حرارت (Heat-labile Protein) ۳۵۰۰۰ دالتونی می‌باشد که توسط اکثر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس بیماریزا در انسان‌ها و حیوانات، تولید می‌شود. این آنزیم یک اختصاصیت برای اسفنگومیلین (Sphingomyelin) و لیزوفسفاتیدیل کولین (Lysophosphatidylcholine) دارد و برای سلول‌های گوناگون از جمله اریتروسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، لوکوسیت‌ها و ماکروفاژها سمی است. این آنزیم هیدرولیز فسفولیپیدهای غشایی را در سلول‌های حساس کاتالیز می‌کند و میزان پارگی سلول بستگی به غلظت اسفنگومیلین‌های دارد که روی سطح سلول نمایان می‌شوند. اعتقاد بر این است که این موضوع مسئول تفاوت در حساسیت گونه‌ها به این توکسین می‌باشد. اثر روی اریتروسیت‌ها عمدتا در دماهای پایین رخ می‌دهد بنابراین این توکسین ممکن است در مقایسه با سایر همولیزین‌ها کمتر کارآیی داشته باشد.

دلتاتوکسین (Delta Toxin)، یک پلی پپتید ۳۰۰۰ دالتونی می‌باشد که تقریبا توسط تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس و دیگر استافیلوکوکوس‌ها (مانند *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* و *استافیلوکوکوس همولیتیکوس*) تولید می‌شود. این توکسین دارای طیف وسیعی از فعالیت سایتولیتیک می‌باشد و بر روی اریتروسیت‌ها و بسیاری از سلول‌های دیگر پستانداران و نیز ساختارهای غشایی درون سلولی اثر می‌گذارد. این سمیت غشایی نسبتا غیر اختصاصی با این باور که توکسین به عنوان سورفکتنت (Surfactant) عمل می‌کند و بوسیله عملی شبیه به عمل شوینده‌ها (Detergent–like Action) غشاء سلولی را تخریب می‌کند، مطابقت دارد.

گاماتوکسین ((Gamma Toxin) که توسط اغلب سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می‌شود) و P-V لوکوسیدین (P-V Leukocidine) توکسین‌های دو جزئی (Bicomponent Toxins) هستند که از دو زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده اند: جزء) Sپروتئین‌های آهسته تجزیه شونده ([Slow-eluting proteins] و جزء F (پروتئین‌های سریع تجزیه شونده [Fast-eluting Proteins]) سه پروتئین S (HlgA [همولیزین گاما HlgC ،[A و (LukS–PV و دو پروتئین F (HlgB، LukF–PV) شناسایی شده‌اند. باکتری‌هایی که قادرند هر دو توکسین را تولید کنند می‌توانند تمام این پروتئین‌ها با پتانسیل برای تولید شش توکسین مشخص را کدگذاری کنند. هر شش توکسین می‌توانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را لیز کنند، در حالی که بزرگترین فعالیت همولیتیک با HlgC/HlgB ،HlgA/HlgB، و HlgA/LukF–PV مرتبط می‌باشد. توکسین لوکوسیدین P–V (LukF–PV / LukS–PV) لوکوتوکسیک می‌باشد اما فعالیت همولیتیک ندارد. لیز سلولی ناشی از توکسین‌های

گاما و لوکوسیدین PV بوسیله ایجاد منفذ (pore) واسطه گری می‌شود و منجر به افزایش نفوذپذیری نسبت به کاتیون‌ها و بی ثباتی اسمزی می‌شود.

توکسین‌های اکسفولیاتیو

سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی ((SSSS) (Staphylococcal Scaled Skin Syndrome)، طیفی از بیماری‌ها می‌باشند که بوسیله درماتیت اکسفولیاتیو مشخص می‌شود و توسط توکسین‌های اکسفولیاتیو (Exfoliative Toxins) ایجاد می‌شود. میزان شیوع تولید توکسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس از لحاظ جغرافیایی متغیر است، اما معمولا بین کمتر از ۵ درصد می‌باشد. دو فرم مشخص توکسین اکسفولیاتیو (ETA، ETB) شناسایی شده‌اند و هر دو می‌توانند بیماری ایجاد کنند. ETA مقاوم به حرارت (Heat Stable) می‌باشد و ژن آن مرتبط با فاژ (Phage associated) است، در حالی که ETB حساس به حرارت (Heat Labile) بوده و روی پلاسمید (Plasmid) قرار گرفته است. این توکسین‌ها سرین پروتئازهایی (Serine Proteases) هستند که دسموگلین ۱ [Desmoglein1]، که عضوی از خانواده ساختارهای اتصالی سلولی (دسموزوم‌ها [Desmosomes]) که مسئول ایجاد پل‌های بین سلولی در استراتوم گرانولوزوم (Stratum Granulosum) اپیدرم می‌باشد را می‌شکنند. این توکسین‌ها با التهاب و سایتولیز مرتبط نیستند، بنابراین به طور تیپیک نه استافیلوکوکوس و نه لوکوسیت‌ها در لایه درگیر اپیدرم حضور ندارند (که این خود یک نشانه تشخیصی مهم می‌باشد). پس از اینکه اپیدرم در معرض توکسین قرار گرفت، آنتی‌بادی‌های محافظت کننده خنثی کننده تولید گشته و منجر به بهبودی روند سمیت می‌شوند. SSSS اغلب در کودکان دیده شده است و به ندرت در بزرگسالان یا کودکان بزرگ دیده می‌شود.

انتروتوکسین‌ها

انتروتوکسین‌های استافیلوکوکوسی مجزا متعدد (A تا X) شناسایی شده‌اند که از این میان انتروتوکسین A (Enterotoxin A) شایعترین انتروتوکسین مرتبط با مسمومیت غذایی است. انتروتوکسین‌های C و D (Enterotoxins C and D) در فرآورده‌های شیر آلوده یافت می‌شوند، و انتروتوکسین B (Enterotoxin B) موجب ایجاد انتروکولیت غشاء کاذب استافیلوکوکوسی (Staphylococcal Pseudomemberanous Enterocolitis) می‌گردد. در مورد شیوع یا اهمیت بالینی دیگر انتروتوکسین‌ها اطلاعات اندکی در دست می‌باشد. انتروتوکسین‌ها کاملا برای ایجاد بیماری مرتبط با غذا اختصاص دارند به طوریکه در برابر حرارت دادن در ۱۰۰ درجه سانتیگراد برای مدت ۳۰ دقیقه پایدار می‌باشند و در برابر هیدرولیز بوسیله آنزیم‌های معده و ژژنوم مقاوم هستند. بنابراین، زمانی که غذایی به استافیلوکوکوس‌های تولید کننده انتروتوکسین آلوده گشت و توکسین‌ها تولید شدند، نه گرم کردن جزئی غذا و نه اسیدهای گوارشی هیچ یک حفاظت کننده نخواهند بود. این توکسین‌ها توسط ۳۰ تا ۵۰ درصد تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می‌شوند. مکانیسم دقیق فعالیت توکسین هنوز شناخته نشده است. این توکسین‌ها سوپر آنتی ژن‌ها هستند و قادر به تحریک فعال‌سازی سلول‌های T و آزادسازی عظیم سایتوکاین می‌باشند. تغییرات هیستولوژیک در معده و ژژنوم شامل ترشح نوتروفیل‌ها در اپیتلیوم و لامینا پروپریا زیرین و از دست دادن حاشیه مسواکی در ژژنوم می‌باشد. اعتقاد بر این است که تحریک آزاد سازی واسطه‌های التهابی از Mast Cells، مسئول استفراغی می‌باشد که مشخصه مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی است.

توکسین-۱ سندروم شوک توکسیک

توکسین-۱ سندروم شوک توکسیک (TSST-1) یک اگزوتوکسین (Exotoxin) ۲۲۰۰۰ دالتونی مقاوم در برابر گرما و پروتئولیز (Heat and Proteolysis Resistant) مرتبط با کروموزوم می‌باشد. تخمین زده شده است که ۹۰ درصد سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مسئول سندروم شوک توکسیک (TSS) مرتبط با قاعدگی و نیمی از سویه‌های مسئول دیگر فرم‌های TSS ، اگزوتوکسین TSST-1 را تولید می‌کنند. انتروتوکسین B و به ندرت انتروتوکسین C ، مسئول تقریبا نیمی از موارد TSS غیر مرتبط با قاعدگی می‌باشند. بیان TSST-1 در محیط آزمایشگاه نیازمند غلظت اکسیژن افزایش یافته و pH خنثی می‌باشد. این احتمالا دلیلی است

بر آن که چرا TSS در مقایسه با شیوع عفونت‌های زخم ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس نسبتا غیر شایع می‌باشد (شرایط محیطی یک آبسه نسبتا غیر هوازی و اسیدی است). TSST-1 یک سوپر آنتی ژن می‌باشد که آزادسازی سایتوکین‌ها را برمی انگیزد و در غلظت‌های پایین نشت سلول‌های اندوتلیال را سبب می‌شود و در غلظت‌های بالا روی سلول‌ها اثر سایتوتوکسیک دارد. توانایی TSST-1 در نفوذ در سدهای مخاطی، حتی با وجودی که عفونت در واژن یا محل زخم بصورت موضعی باقی می‌ماند، مسئول اثرات سیستمیک TSS می‌باشد. مرگ در بیماران مبتلا به TSS بوسیله شوک هایپوولومیک که منجر به نقص چند عضو می‌شود، ایجاد می‌گردد.

آنزیم‌های استافیلوکوکوسی

سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* دارای دو فرم کوآگولاز (Coagulase) می‌باشند: آزاد و متصل. کوآگولاز متصل به دیواره سلول استافیلوکوکوسی می‌تواند مستقیما فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل کند و منجر به مجتمع شدن استافیلوکوکوس‌ها شود. کوآگولاز آزاد سلول (Cell–Free Coagulase) از طریق واکنش با فاکتور پلاسمایی گلوبولین (فاکتور فعال کننده کوآگولاز [Coagulase-Reacting Factor]) و تشکیل استافیلوترومبین (Stophylothrombin)که یک فاکتور شبه ترومبین (Thrombin–like Factor) می‌باشد، به نتیجه مشابهی دست می‌یابد. این فاکتور تبدیل فیبرینوژن به فیبرین نامحلول را کاتالیز می‌کند. نقش کوآگولاز در پاتوژنز بیماری محتمل است، اما کوآگولاز ممکن است موجب تشکیل لایه فیبرینی در اطراف آبسه استافیلوکوکوسی شود، و بنابراین عفونت را موضعی کند و ارگانیسم را از فاگوسیتوز شدن محافظت نماید. برخی از گونه‌های دیگر استافیلوکوکوس نیز کوآگولاز تولید می‌کنند اما این‌ها اصولا پاتوژن‌های حیوانی هستند و به ندرت در عفونت‌های انسانی یافت می‌شوند.

استافیلوکوکوس‌ها آنزیم‌های متنوع دیگری نیز تولید می‌کنند که اجزاء بافت میزبان را هیدرولیز نموده و به گسترش باکتری کمک می‌کنند. هیالورونیداز (Hyaluronidase) اسیدهای هیالورونیک موجود در ماتریکس فاقد سلولی بافت همبند را هیدرولیز می‌کند. فیبرینولیزین (Fibrinolysin) که استافیلوکیناز (Staphylokinase) نیز نامیده می‌شود، می‌تواند لخته‌های فیبرین را حل کند. تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس و بیش از ۳۰ درصد از سویه‌های کوآگولاز منفی استافیلوکوکوس چندین لیپاز مختلف تولید می‌کنند که لیپیدها را هیدرولیز نموده و حیات استافیلوکوکوس‌ها را در نواحی چربی زیر پوست بدن تضمین می‌کند. *استافیلوکوکوس اورئوس* همچنین یک نوکلئاز مقاوم به حرارت (Thermostable Nuclease) تولید می‌کند که DNA چسبناک را هیدرولیز می‌کند.

اپیدمیولوژی

استافیلوکوکوس‌ها در همه جا حاضر می‌باشند. تمام افراد بر روی پوستشان دارای استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی هستند و کلونیزاسیون گذرا شیارهای مرطوب پوست با استافیلوکوکوس اورئوس، شایع است. کلونیزاسیون استافیلوکوکوس اورئوس در ریشه ناف، پوست و نواحی پرینئال نوزادان، متداول است. استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی همچنین در اوروفارنکس، مجرای معدی – روده‌ای و مجرای ادراری تناسلی نیز یافت می‌شوند. انتقال موقت یا دائمی استافیلوکوکوس اورئوس در کودکان بزرگ‌تر و یا بزرگسالان در قسمت قدامی نازوفارنکس (Nasopharynx) نسبت به اوروفارنکس شایع‌تر است. حدودا ۱۵ درصد بزرگسالان سالم نرمال ناقلین دائمی استافیلوکوکوس اورئوس در نازوفارنژیال می‌باشند و این میزان برای بیماران بستری در بیمارستان، پرسنل پزشکی، افرادی با بیماری‌های پوستی اگزماتوز و آن‌هایی که مرتب از سوزن، چه بصورت غیرقانونی (مثلا معتادین) یا به دلایل پزشکی (مثلا بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین، بیماران دریافت کننده تزریقات آلرژی یا آن‌هایی که تحت همودیالیز هستند) استفاده می‌کنند، بیشتر است. چسبندگی ارگانیسم به اپیتلیوم مخاطی اپی‌تلیال توسط ادهسین‌های سطح سلول استافیلوکوکوسی تنظیم می‌شود.

از آنجاییکه که استافیلوکوکوس اورئوس بر روی پوست و در نازوفارنکس دیده می‌شود، انتشار باکتری‌ها شایع است

و مسئول بسیاری از عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان می‌باشد. استافیلوکوکوس‌ها نسبت به دماهای بالا و ضد عفونی کننده‌ها و محلول‌های آنتی سپتیک حساس هستند، با این وجود ارگانیسم‌ها می‌توانند برای مدت‌های طولانی بر روی سطوح خشک زنده بمانند. ارگانیسم‌ها می‌توانند به فرد حساس بوسیله تماس مستقیم یا تماس با وسایل آلوده، انتقال یابند (وسایل آلوده مانند لباس‌های عفونی و ملحفه‌ها). بنابراین پرسنل پزشکی باید از روش‌های مناسب برای شستشوی دست‌ها استفاده کنند تا از انتقال استافیلوکوکوس‌ها از خودشان به بیماران یا بین بیماران جلوگیری کنند.

در ابتدای سال ۱۹۸۰، سویه‌های MRSA به سرعت در بین بیماران حساس بستری شده در بیمارستان گسترش یافت و به طور فاحشی درمان موجود برای پیشگیری و درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی را تغییر داد. اگرچه عفونت‌های MRSA در میان افراد سالم در جامعه نسبتا غیر شایع بودند، اما تغییر فاحشی در سال ۲۰۰۳ هنگامی که سویه‌های جدیدی از MRSA گزارش گردید که مسئول شیوع عفونت‌های پوستی اکتسابی از جامعه و پنومونی شدید بودند، مشاهده شد. جالب اینجاست که این سویه‌ها ارتباطی با سویه‌های گردش کننده در بیمارستان‌ها نداشتند و سویه‌های ایزوله شده در هر کشور از نظر ژنتیکی منحصر به فرد بودند. متأسفانه در دهه گذشته سویه‌های اجتماع به داخل بیمارستان‌ها انتقال پیدا کرده‌اند و روش‌های کنترل که قبلا به کار برده می‌شدند را دچار مشکل کرده‌اند. بیماران بستری در بیمارستان هم‌اکنون به عفونت‌های ایجادشونده توسط سویه‌هایی که با آنها در اجتماع کلونیزه شده‌اند و همچنین سویه‌هایی که در بیمارستان کسب کرده‌اند حساس می‌باشند.

بیماری‌های بالینی

استافیلوکوکوس اورئوس

تظاهرات بالینی برخی بیماری‌های استافیلوکوکوسی منحصراً نتیجه فعالیت توکسین می‌باشد (مانند سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی [SSSS]، مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی و سندروم شوک توکسیک[TSS])، در حالی که دیگر بیماری‌ها در نتیجه رشد سریع ارگانیسم و ایجاد آبسه و تخریب بافتی می‌باشند (مانند عفونت‌های پوستی، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، استئومیلیت، آرتریت سپتیک) (شکل ۲-۱۵ و کادر ۱-۱۵). در حضور جسم خارجی (مانند تکه‌های اشیاء، کتتر، شانت، دریچه مصنوعی و مفصل) به طور واضحی تعداد کمتری از استافیلوکوکوس‌ها برای ایجاد بیماری نیاز است. همینطور، بیمارانی با بیماری‌های مادرزادی مرتبط با نقص پاسخ کموتاکتیک و فاگوسیتوز (مانند سندروم جاب-Job) (Syndrome ، سندروم ویسکات آلدریچ Wiskott-Aldrich) (Syndrome و بیماری گرانولوماتوز مزمن) به بیماری‌های استافیلوکوکوسی حساس‌تر می‌باشند.

سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی

در سال ۱۸۷۸، گات فرد رایتر وون رایترشاین، ۲۹۷ کودک کمتر از ۱ ماه را توصیف کرد که دارای درماتیت اکسفولیاتیو تاولی بودند. بیماری که او وصف کرد و امروزه از آن با نام بیماری رایتر (Ritter Disease) یا SSSS نام برده می‌شود به وسیله شروع ناگهانی اریتمای اطراف دهانی موضعی (قرمزی و التهاب در اطراف دهان) که طی ۲ روز در تمام بدن گسترش می‌یابد، مشخص می‌شود. فشار اندک موجب جابجایی پوست می‌شود (علامت نیکولسکی مثبت (positive Nikolsky sign)) و کمی پس از آن تاول بزرگ یا تاول‌های پوستی (Cutaneous blisters) به همراه پوسته‌ریزی اپیتلیوم ایجاد می‌شود (شکل ۳-۱۵). تاول‌ها حاوی مایع شفاف می‌باشند، اما فاقد ارگانیسم‌ها و لوکوسیت‌ها هستند، این یافته‌ای است که با این حقیقت که بیماری بوسیله توکسین باکتریایی ایجاد می‌شود، همخوانی دارد. پس از ۷ تا ۱۰ روز، هنگامی که آنتی‌بادی‌ها علیه توکسین ظاهر می‌شوند اپیتلیوم دوباره سالم می‌شود. جای زخم باقی نمی‌ماند زیرا تنها لایه فوقانی اپیدرم درگیر می‌شود. این بیماری عمدتا بیماری نوزادان و کودکان کم سن و سال می‌باشد و میزان مرگ و میری کمتر از ۵ درصد دارد. هنگامی مرگ رخ می‌دهد در نتیجه عفونت باکتریایی ثانویه نواحی صدمه دیده پوست می‌باشد. عفونت در افراد بالغ معمولا در میزبان‌های دارای نقص سیستم ایمنی یا بیماران با بیماری

کادر ۱-۱۵. بیماری‌های استافیلوکوکوسی: خلاصه‌های بالینی

استافیلوکوکوس اورئوس

بیماری‌های مرتبط با توکسین

سندروم فلسی شدن پوست: پوسته ریزی گسترده اپیتلیوم در نوزادان، تاول‌هایی بدون ارگانیسم‌ها یا لوکوسیت‌ها.

مسمومیت‌های غذایی: پس از مصرف غذای آلوده حاوی توکسین مقاوم به حرارت، شروع سریع استفراغ شدید، اسهال و درد شکمی که پس از ۲۴ ساعت بهبود می‌یابد، مشاهده می‌شود.

شوک توکسیک: مسمومیت چند ارگانی است که در ابتدا با تب، کاهش فشار خون و راش اریتماتوز ماکولار پراکنده و ماکولار شروع می‌شود، مرگ و میر بالا در صورت عدم درمان آنتی بیوتیکی سریع و عدم حذف کانون عفونت رخ می‌دهد.

عفونت‌های چرکی

زردزخم: عفونت پوستی موضعی که به وسیله وزیکول پر از چرک روی یک پایه اریتماتوز مشخص می‌شود.

فولیکولیت: زردزخم درگیرکننده فولیکول‌های مو.

فورنکل‌ها یا جوش‌ها: نودول‌های پوستی پر از چرک دردناک و بزرگ.

کربونکل: به هم پیوستن فورنکل‌ها و گسترش به بافت‌های زیر پوستی و شواهدی از بیماری سیستمیک (تب، لرز، باکتریمی).

باکتریمی و اندوکاردیت: گسترش باکتری به خون از کانون عفونت، مشخصه اندوکاردیت آسیب لایه اندوتلیال قلب می‌باشد.

پنومونی و امپیما: سفتی و تشکیل آبسه در ریه‌ها که در افراد بسیار جوان و سالخورده و بیماران با بیماری ریوی زمینه ای یا اخیر دیده می‌شود، نوع شدیدی از پنومونی نکروز دهنده با شوک سپتیک و مرگ و میر بالا شناسایی شده است.

استئومیلیت: تخریب استخوان‌ها، خصوصا ناحیه متافیز استخوان‌های بلند.

آرتریت سپتیک: مفصل اریتماتوز دردناک با تجمع مواد چرکی در فضای مفصلی.

گونه‌های استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی

عفونت‌های زخم: به وسیله اریتما و چرک در محل زخم ناشی از ضربه یا جراحی مشخص می‌گردد، عفونت‌ها با اجسام خارجی می‌تواند توسط استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی ایجاد شود.

عفونت‌های مجرای ادراری: دیسوری و چرک در ادرار در زنان جوانی که از نظر جنسی فعال می‌باشند (استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس)، در بیماران با کاترهای ادراری (دیگر استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی) یا در پی انتشار به مجرای ادراری در اثر باکتریمی (استافیلوکوکوس اورئوس).

عفونت‌های کتتر و شانت: پاسخ التهابی مزمن به باکتری‌های پوشاننده کتتر و شانت (بیشتر با استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی شایع است).

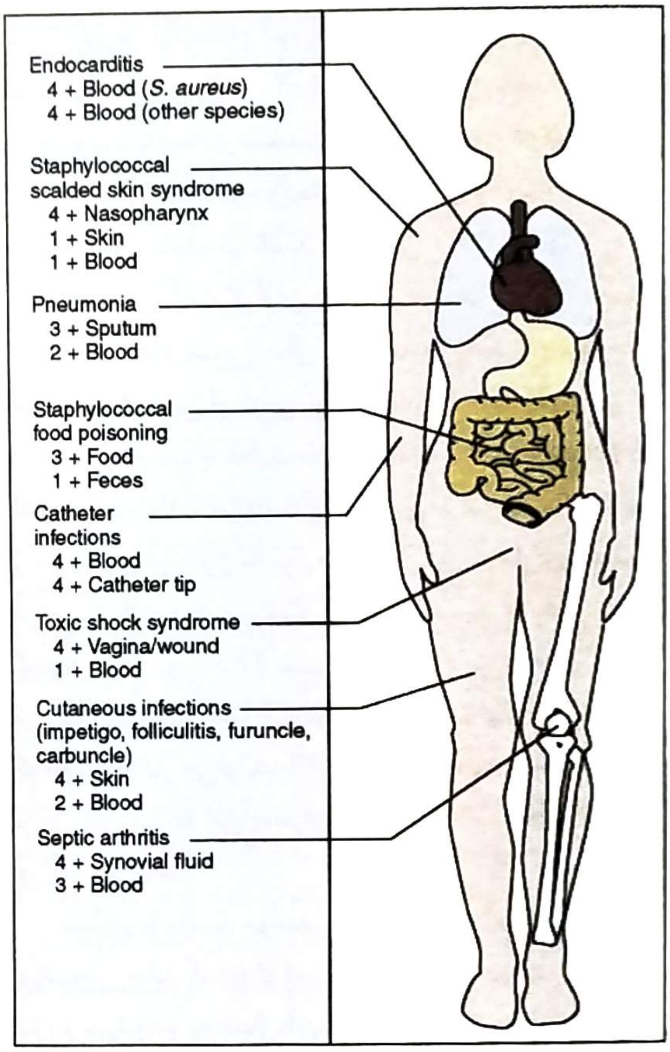
عفونت‌های وسایل مصنوعی: عفونت مزمن ایجاد شده توسط یک وسیله توسط درد موضعی و نقص مکانیکی وسیله مشخص می‌شود (بیشتر با استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی شایع است).

کلیوی رخ می‌دهد و میزان مرگ و میر ۶۰ درصد است.

زردزخم تاولی (Bullous impetigo) یک فرم موضعی از SSSS می‌باشد. در این سندروم سویه‌های خاصی از استافیلوکوکوس اورئوس تولید کننده توکسین (مثلا فاژ تیپ ۷۱ (phage type 71)) با تشکیل تاول‌های سطحی پوستی مرتبط می‌باشند (شکل ۴-۱۵). برخلاف بیماران با تظاهرات منتشره SSSS، بیماران مبتلا به زردزخم تاولی، دارای تاول‌های موضعی هستند که کشت مثبت می‌باشند. اریتما از مرزهای تاول‌ها تجاوز نمی‌کند و علامت نیکلوسکی (Nikolsky Sign) وجود ندارد. بیماری اغلب در نوزادان و کودکان کم سن و سال رخ می‌دهد و به شدت مسری می‌باشد.

مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی

مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی که یکی از متداول‌ترین بیماری‌های منتقله از راه غذا می‌باشد یک مسمومیت (Intoxication) است تا اینکه یک عفونت باشد (مورد بالینی ۱-۱۵). بیماری توسط توکسین باکتریایی موجود در غذا ایجاد می‌شود تا اینکه در نتیجه اثر مستقیم ارگانیسم بر بیمار باشد. شایع‌ترین غذاهای آلوده گوشت‌های فرآوری شده از قبیل گوشت و ران خوک نمک زده شده، شیرینی جات حاوی خامه شیر یا تخم مرغ (Custard-filled pastries)، سالاد سیب زمینی و بستنی می‌باشد. رشد استافیلوکوکوس اورئوس در گوشت نمک زده شده با توانایی این ارگانیسم برای رشد در حضور غلظت‌های بالای نمک، همخوانی دارد. بر خلاف بسیاری از دیگر فرم‌های مسمومیت غذایی



شکل ۲-۱۵. بیماری‌های استافیلوکوکوسی، ایزوله کردن استافیلوکوکوس از محل‌های عفونت. ۱+، کمتر از ۱۰ درصد کشت‌های مثبت، ۲+، ۱۰ تا ۵۰ درصد کشت‌های مثبت، ۳+، ۵۰ تا ۹۰ درصد کشت‌های مثبت، ۴+، بیش از ۹۰ درصد کشت‌های مثبت.

که مخزن حیوانی حائز اهمیت است، مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی نتیجه آلودگی غذا بوسیله ناقل انسانی است. اگرچه با جلوگیری از پخت و آماده سازی غذا توسط افرادی که دارای عفونت پوستی استافیلوکوکوسی آشکار می‌باشند، می‌توان از آلودگی جلوگیری کرد، اما تقریبا نیمی از عفونت‌ها از ناقلین دارای کلونیزاسیون بدون علامت نازوفارنژیال منشاء می‌گیرند. پس از آلوده شدن غذا به استافیلوکوکوس‌ها (از طریق یک عطسه یا دست آلوده)، برای اینکه ارگانیسم رشد کند و توکسین ترشح نماید، غذا باید در دمای اتاق یا دمای گرمتر باقی بماند. غذای آلوده را نمی‌توان از مزه آن تشخیص داد. گرم کردن مجدد غذا باکتری را می‌کشد، اما قادر به غیر فعال کردن توکسین



شکل ۳-۱۵. سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی.



شکل ۴-۱۵. زردزخم تاولی: یک فرم موضعی از سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی.

مقاوم به حرارت (Heat-stable Toxin) نمی‌باشد.

پس از خوردن غذای آلوده، شروع بیماری سریع و ناگهانی با دوره انکوباسیون متوسط ۴ ساعت می‌باشد که بار دیگر بر بیماری ناشی از توکسین از قبل تولید شده دلالت دارد. توکسین بیشتری توسط استافیلوکوکوس‌های خورده شده تولید نمی‌شود، بنابراین بیماری دوره سریع دارد و علائم معمولا کمتر از ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد. استفراغ شدید، اسهال و درد شکمی یا تهوع از مشخصه‌های مسمومیت غذائی استافیلوکوکوسی می‌باشند. تعریق و سردرد ممکن است رخ دهد، اما تب دیده نمی‌شود. اسهال رقیق و غیر خونی (nonbloody) است و از دست دادن شدید مایعات ممکن است منجر به دهیدراسیون شود.

ارگانیسم‌های تولید کننده توکسین را می‌توان از غذای آلوده کشت داد در صورتیکه ارگانیسم‌ها هنگام آماده سازی غذا کشته نشده باشند. انتروتوکسین‌ها مقاوم به حرارت می‌باشند، بنابراین غذاهای آلوده را می‌توان برای وجود توکسین در یک مرکز بهداشت ملی آزمایش نمود، اگر چه این آزمایشات به ندرت انجام می‌شوند.

درمان به منظور بهبود درد شکمی، اسهال و جایگزینی مایعات از دست رفته صورت می‌گیرد. درمان آنتی بیوتیکی انجام نمی‌شود، زیرا همانطور که قبلا گفته شد بیماری توسط توکسین از قبل تولید شده ایجاد می‌شود و نه توسط ارگانیسم‌های در حال تکثیر. آنتی‌بادی‌های خنثی کننده توکسین می‌توانند نقش حفاظتی داشته باشند و بین انتروتوکسین‌های مختلف حفاظت متقاطع محدود رخ می‌دهد. ایمنی کوتاه مدت به این معنی است که سری دوم مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی خصوصا با انتروتوکسین‌های از نظر سرولوژیکی متفاوت، می‌تواند رخ دهد.

سویه‌های خاصی از استافیلوکوکوس اورئوس نیز می‌توانند انتروکولیت (Enterocolitis) ایجاد کنند که از نظر بالینی بوسیله اسهال آبکی، درد شکمی و تب تظاهر می‌کند. اکثر سویه‌های تولید کننده این بیماری هم انتروتوکسین A (Enterotoxin A) و هم لوکوسیدین دو جزئی LukE/LukD (Leukotoxin LukE/LukD) را تولید می‌کنند. انتروکولیت عمدتا در بیمارانی که آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف دریافت کرده اند، دیده می‌شود زیرا این آنتی‌بیوتیک‌ها فلور نرمال کلون را سرکوب می‌کنند و به استافیلوکوکوس اورئوس اجازه رشد می‌دهند. تشخیص انتروکولیت استافیلوکوکوسی تنها پس از رد عوامل شایع‌تر ایجاد کننده عفونت (مانند کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل) می‌تواند تایید شود. استافیلوکوکوس‌های فراوان معمولا در مدفوع بیماران مبتلا دیده می‌شود و باکتری‌های گرم منفی نرمال دیده نمی‌شوند. لوکوسیت‌های مدفوعی مشاهده می‌گردند و پلاک‌های سفید همراه با زخم بر روی مخاط کولون دیده می‌شوند.

سندروم شوک توکسیک

اولین شیوع این بیماری در استرالیا و در سال ۱۹۲۸ رخ داد که این بیماری در ۲۱ کودک دیده شد و ۱۲ نفر آن‌ها پس از تزریق واکسن آلوده به *استافیلوکوکوس اورئوس* فوت کردند (مورد بالینی ۲-۱۵). ۵۰ سال بعد، J.K.Todd در ۷ کودک با بیماری سیستمیک، بیماری که او سندروم شوک توکسیک نامید، را مشاهده کرد و اولین گزارشات TSS در زنان قاعده در تابستان سال ۱۹۸۰ به چاپ رسید. در پی این گزارشات افزایش فاحشی در وقوع TSS خصوصا در زنان مشاهده شد و بدنبال آن مشخص شد که سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید کننده TSST-1 به سرعت در تامپون‌هایی با قابلیت جذب بالا (Hyperabsorbent tampsons) تکثیر می‌یابند و توکسین ترشح می‌کنند. پس از جمع‌آوری این نوع تامپون‌ها، شیوع این بیماری، خصوصا در زنان قاعده به شدت کاهش یافت. در حال حاضر، کمتر از ۱۰۰ مورد TSS سالانه در ایالات متحده گزارش می‌شود. اگرچه در ابتدا گزارش شد که استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی می‌توانند TSS ایجاد کنند، اما اینک باور بر این است که این بیماری محدود به استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد.

بیماری با رشد موضعی سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* تولید کننده توکسین در واژن یا در یک زخم شروع می‌شود و به دنبال آن توکسین در خون آزاد می‌شود. تولید توکسین نیاز به محیطی هوازی و pH خنثی دارد. تظاهرات بالینی بصورت ناگهانی شروع شده و شامل تب، کاهش فشار خون و راش اریتماتوز ماکولار منتشر می‌باشد. سیستم‌های چندین ارگان (مانند دستگاه عصبی مرکزی، معدی-روده ای، هماتولوژیک، کبدی، عضلانی، کلیوی) نیز درگیر می‌شوند و تمام پوست شامل کف دست‌ها و پاها دچار پوسته ریزی می‌شود (شکل ۵-۱۵). فرم شدید خاصی از سندروم شوک توکسیک، پورپورای برق آسا (Purpura Fulminans) می‌باشد. این بیماری بوسیله زخم‌های بزرگ پوستی خونریزی دهنده، تب، کاهش فشار خون و انعقاد منتشر درون عروقی مشخص می‌شود. در گذشته پورپورای برق‌آسا اصولا با عفونت‌های شدید نایسریا مننژیتیدیس مرتبط بود.

پس از درک بهتر اتیولوژی و اپیدمیولوژی این بیماری، میزان مرگ و میر بالای ابتدایی این بیماری به حدود ۵ درصد کاهش یافته است. خطر عود بیماری بالاتر از ۶۵ درصد است، مگر اینکه بیمار توسط آنتی بیوتیک موثر بصورت اختصاصی درمان شود. با این وجود مطالعات

مورد بالینی ۱-۱۵. مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی

گزارشی منتشر شده در گزارش هفتگی موربیدیتی و مرگ و میر CDC، مشخصه‌های بسیار مهم مسمومیت غذائی استافیلوکوکوسی را توصیف می‌کند. ۱۸ نفر ۳ تا ۴ ساعت پس از حضور در یک جشن بازنشستگی و صرف غذا مریض شدند. شایع‌ترین علائم تهوع (۹۴ درصد)، استفراغ (۸۹ درصد) و اسهال (۷۲ درصد) بودند. تعداد کمی از بیماران نیز سردرد یا تب (۱۱ درصد) داشتند. علائم ۲۴ ساعته ادامه یافت. بیماری با خوردن گوشت خوک در مهمانی مرتبط بود. نمونه گوشت پخته خوک برای انتروتوکسین تیپ A استافیلوکوکوسی مثبت بود. تهیه کننده غذا، آن را در خانه پخته بود و سپس آن را به محل کارش برده و هنگامی که هنوز گرم بود آن را قسمت و تکه تکه کرده بود و سپس آن را با آلومینیوم پوشانده و در یخچال گذاشته بود. روز بعد گوشت بصورت سرد مصرف شده بود. پختن گوشت استافیلوکوکوس اورئوس آلوده کننده را خواهد کشت بنابراین محتمل‌تر این است که گوشت پس از پخته شدن آلوده شده باشد. تاخیری که در گذاشتن گوشت در یخچال اتفاق افتاد و همچنین اینکه فقط در یک ظرف پلاستیکی نگهداری شده بود به ارگانیسم این امکان را داده که تکثیر یابد و انتروتوکسین تولید کند. توکسین تیپ A شایع‌ترین توکسین مرتبط با بیماری انسانی است. شروع سریع و استمرار حالت تهوع، استفراغ و اسهال از علائم شایع این بیماری است. باید برای اجتناب از آلودگی گوشت‌های نمک زده مانند گوشت خوک مراقب بود زیرا دوباره گرم کردن غذا توکسین مقاوم به حرارت را غیر فعال نخواهد کرد.

سرلوژیک نشان داده است که بیش از ۹۰ درصد بزرگسالان آنتی‌بادی علیه TSST-1 دارند، اگر چه بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به TSS پس از برطرف شدن بیماری خود در تولید آنتی‌بادی‌های حفاظتی نقص دارند. این بیماران غیر ایمن در خطر بالای عود بیماری (Recurrent Disease) قرار دارند.

عفونت‌های پوستی

عفونت‌های موضعی چرکی استافیلوکوکوسی شامل زردزخم، فولیکولیت، فورنکل و کربونکل می‌باشند. زردزخم، عفونتی سطحی است که بیشتر کودکان کم سن و سال را تحت تاثیر قرار می‌دهد و اصولا بر روی صورت و اندام‌ها ایجاد می‌شود. در ابتدا، یک ماکول کوچک (نقطه ای مسطح و قرمز) مشاهده می‌شود و سپس وزیکولی پر از

مورد بالینی ۲-۱۵. سندروم شوک توکسیک استافیلوکوکوسی

Todd و همکاران اولین محققانی بودند که سندروم شوک توکسیک را توصیف کردند. این بیمار سیر بالینی این بیماری را نشان می‌دهد. دختری ۱۵ ساله با سابقه فارنژیت و واژینیت دو روزه همراه با استفراغ و اسهال آبکی در بیمارستان بستری شد. هنگام بستری او تب دار بود و دارای کاهش فشار خون بود و راش اریتماتوز پراکنده در تمام بدن او مشاهده می‌شد. تست‌های آزمایشگاهی اسیدوز، الیگوری و انعقاد درون عروقی منتشر همراه با ترومبوسیتوپنی شدید را نشان می‌داد. رادیوگرافی سینه بیمار فیلتراسیون دو طرفی را نشان می‌داد که حاکی از شوک ریه بود. او در بخش ICU بستری شد و در طول ۱۷ روز آهسته بهبود یافت. در روز سوم، بر روی صورت، بدنه و قسمت‌های انتهایی اعضاء او پوسته ریزی مشاهده شد و به تدریج در روز ۱۴ کف دست‌ها و پاهای او پوست اندازی کرد. تمام کشت‌ها منفی بودند، بجز گلو و واژن که استافیلوکوکوس اورئوس از آن‌ها ایزوله شده بود. این مورد تظاهر اولیه TSS، مسمومیت چند عضوی و دوره بهبودی طولانی را نشان می‌دهد.

چرک (پوستول) بر روی یک پایه اریتماتوز ایجاد می‌شود. وزیکول‌های متعدد در مراحل مختلف بیماری شایع می‌باشند و سبب گسترش ثانویه به نواحی پوستی مجاور می‌شوند (شکل ۶-۱۵). زردزخم معمولا توسط استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شود، اگرچه استرپتوکوکوس گروه A، همراه با استافیلوکوکوس اورئوس یا بدون آن در ۲۰ درصد موارد مسئول زردزخم می‌باشند.

فولیکولیت (Folliculitis) یک عفونت چرکی در فولیکول‌های مو می‌باشد. پایه فولیکول برآمده و سرخ می‌شود و زیر سطح اپیدرم مقدار کمی چرک دیده می‌شود. اگر این در پایه مژه رخ دهد، گل مژه (Stye) نامیده می‌شود. فورنکل‌ها (Furnucles) (جوش‌ها) یک توسعه فولیکولیت می‌باشد که متشکل از نودول‌های بزرگ دردناک حاوی مجموعه ای از بافت‌های مرده و نکروتیک در بخش زیرین می‌باشد. این نودول‌ها می‌توانند خود به خود و یا پس از برش جراحی خالی شوند.

کربونکل‌ها (Carbuncles) زمانی که فورنکل‌ها رشد می‌کنند و به درون بافت‌های زیر جلدی عمیق‌تر گسترش می‌یابند، رخ می‌دهد (شکل ۷-۱۵). مجاری سینوسی



شکل ۵-۱۵. سندروم شوک توکسیک. موردی از عفونت مرگبار با درگیری پوستی و بافت‌های نرم نشان داده می‌شود.

چندگانه معمولا وجود دارند. برخلاف بیماران دارای فولیکولیت و فورنکل، بیماران دارای کربونکل تب و لرز دارند که خود حاکی از گسترش سیستمیک استافیلوکوکوس‌ها از طریق باکتریمی به دیگر بافت‌ها می‌باشد.

عفونت‌های زخم استافیلوکوکوسی نیز پس از عمل جراحی یا یک ضربه که در آن ارگانیسم‌های کلونیزه کننده پوست به درون زخم وارد می‌شوند، رخ می‌دهند. در شخص دارای ایمنی نرمال، استافیلوکوکوس معمولا نمی‌تواند عفونت ایجاد کند، مگر اینکه یک جسم خارجی (مانند بخیه، خاک یا خرده‌های اشیاء) در زخم حضور داشته باشد. عفونت‌ها بوسیله ادم، اریتما، درد و تجمع مواد چرکی مشخص می‌شود. اگر زخم دوباره باز شود و ماده خارجی برداشته شده و چرک خارج گردد، عفونت کنترل می‌شود. اگر علائمی از قبیل تب و کسالت دیده شود یا علی رغم تدابیر موضعی زخم بهبود نیابد، درمان آنتی بیوتیکی علیه استافیلوکوکوس اورئوس آغاز می‌شود.

با گسترش سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در اجتماع، این ارگانیسم‌ها اینک شایع‌ترین دلیل عفونت‌های پوست و بافت نرم در بیماران مراجعه کننده به بخش‌های اورژانس بیمارستان در آمریکا



شکل ۶-۱۵. زردزخم پوستولار. به وزیکول‌ها در مراحل مختلف پیشرفت از جمله وزیکول‌های پر از چرک بر روی یک پایه اریتماتوز و زخم‌های خشک کبره بسته، توجه کنید.

می‌باشند.

باکتریمی و اندوکاردیت

استافیلوکوکوس اورئوس یک عامل شایع باکتریمی می‌باشد (مورد بالینی ۳-۱۵). اگرچه باکتریمی‌های ایجاد شونده توسط اکثر دیگر ارگانیسم‌ها از یک کانون قابل شناسایی عفونت از قبیل عفونت ریه‌ها، مجرای ادراری یا مجرای معدی-روده ای منشاء می‌گیرند، کانون اولیه عفونت در حدود یک سوم بیماران مبتلا به باکتریمی‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس ناشناخته می‌باشد. به احتمال فراوان گسترش عفونت به خون از طریق عفونت پوستی به ظاهر بی خطر انجام می‌شود. بیش از ۵۰ درصد موارد باکتریمی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان پس از عمل جراحی یا استفاده مستمر از کتتر درون وریدی آلوده ایجاد می‌شوند. باکتریمی‌های استافیلوکوکوس اورئوس، خصوصا موارد بلند مدت، با گسترش به دیگر نقاط بدن از جمله قلب همراه هستند. اندوکاردیت حاد ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس

مورد بالینی ۳-۱۵. اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس

Chen و Li، زنی ۲۱ ساله را توصیف کردند که دارای سابقه اعتیاد درمان وریدی، ایدز و شمارش CD4 برابر ۴۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب بود که مبتلا به اندوکاردیت ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس شده بود. بیمار سابقه یک هفته ای از تب، درد سینه و هموپتزی داشت. معاینه فیزیکی یک صدای خفه پان سیستولیک ۳/۶ و صدای خس خس در هر دو ریه را نشان می‌داد. در رادیوگرافی سینه زخم‌های حفره ای باکتریایی چندگانه مشاهده می‌شد و کشت خون و خلط برای استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین مثبت بود. بیمار به مدت ۶ هفته با اگزاسیلین درمان شد و اندوکاردیت و آبسه‌های ریوی برطرف شد. این مورد شروع حاد اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس و فراوانی مشکلات ناشی از آمبولی سپتیک را نشان می‌دهد.

اورئوس یک بیماری خطرناک با میزان مرگ و میر نزدیک به ۵۰ درصد می‌باشد. اگرچه بیماران مبتلا به اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس ممکن است در ابتدا علائم غیر اختصاصی شبیه به آنفلوانزا داشته باشند، شرایط آن‌ها به سرعت رو به وخامت می‌رود و اختلال در بازده قلبی و شواهد محیطی از آمبولی سپتیک را شامل می‌شود. اگر مداخلات مناسب پزشکی و جراحی فورا انجام نشود، پیش آگهی بیمار ضعیف می‌باشد. یک مورد استثناء از این، اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در معتادان تزریقی می‌باشد که در آن‌ها بیماری به صورت نرمال سمت راست قلب (دریچه سه لتی (Tricuspid Valve)) را نسبت به سمت چپ بیشتر درگیر می‌کند. علائم اولیه بیماری ممکن است خفیف باشد، اما معمولا تب و لرز و درد سینه پلوریتیک که بوسیله آمبولی ریوی ایجاد می‌شود، دیده می‌شود. درمان بالینی اندوکاردیت حائز اهمیت است اگرچه مشکلاتی که در نتیجه گسترش ثانویه عفونت به دیگر اعضاء رخ می‌دهد، شایع است.

پنومونی و امپیما

بیماری تنفسی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس پس از آسپیراسیون ترشحات دهانی یا توسط گسترش خونی ارگانیسم



شکل ۷-۱۵. کربونکل ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس*. این کربونکل بر روی نشیمنگاه طی دوره ای ۷ تا ۱۰ روزه ایجاد شد و نیاز به تخلیه بوسیله جراحی به همراه درمان آنتی بیوتیکی داشت.

از محلی مشخص، ایجاد می‌شود. پنومونی آسپیراسیون (Aspiration Pneumonia) در افراد بسیار کم سن و سال، کهن سالان و بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، آنفلونزا، بیماری ریوی انسدادی مزمن و برونشکتازی دیده می‌شود. تظاهرات بالینی و رادیوگرافی پنومونی منحصر به فرد نیست. بررسی رادیوگرافی حضور ترشحات تکه ای با سفتی یا آبسه‌ها را نشان می‌دهد که آبسه‌ها با توانایی ارگانیسم برای تولید توکسین‌های سایتوتوکسیک و آنزیم‌ها و تشکیل آبسه‌های موضعی همخوانی دارد. پنومونی هماتوجنوس (Hematogenous Pneumonia) برای بیماران مبتلا به باکتریمی یا اندوکاردیت شایع می‌باشد. MRSA اکتسابی از جامعه (Community-acquired MRSA) مسئول فرم شدید پنومونی نکروز دهنده (Necrotizing Pneumonia) با هموپتزی عظیم، شوک سپتیک و میزان مرگ و میر بالا می‌باشد. اگرچه این بیماری اغلب در کودکان و بزرگسالان جوان گزارش شده است، امّا محدود به این گروه‌های سنی نمی‌باشد.

امپیما (Empyema) در ۱۰ درصد بیماران مبتلا به پنومونی دیده می‌شود و استافیلوکوکوس اورئوس مسئول یک سوم کل موارد می‌باشد. از آنجایی که ارگانیسم می‌تواند در نواحی حفره ای کوچک جمع شود، تخلیه مواد چرکی گاهی اوقات مشکل است.

استئومیلیت و آرتریت سپتیک

استئومیلیت (Osteomyelitis) ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند نتیجه انتشـــار خونی به استخوان یا می‌تواند عفونت ثانویه ناشی از یک ضربه یا گسترش بیماری از ناحیه مجاور باشد. گسترش خونی در کودکان معمولا نتیجه عفونت پوســتی استافیلوکوکوسی می‌باشـــد و معمولا ناحیه متافیز اســتخوان‌های دراز، که ناحیه‌ای به شــدت عروقی از رشـــد استخوانی است، را درگیر می‌کند. این عفونت شروعی ناگهانی دارد و با درد در ناحیه اســتخوان درگیر شده و تب بالا همراه است. در تقریبا ۵۰ درصد موارد کشت‌های خون مثبت می‌باشند.

اوســتئومیلیت هماتوجنوس که در بزرگســالان دیده می‌شــود معمولا در فرم اوستئومیلیت مهره ای رخ می‌دهد و ندرتا به فرم عفونت اســتخوان‌های بلند ظاهر می‌شــود. کمر درد شــدید همراه با تــب از جمله علائــم اولیه این بیماری است. شواهد رادیوگرافی استئومیلیت در کودکان و بزرگسالان پس از ۲ تا ۳ هفته بعد از بروز علائم اولیه، دیده نمی‌شوند. مرکز اســتئومیلیت استافیلوکوکوسی یک آبسه برودی (Brodie Abscess) می‌باشـــد کـــه در ناحیه متافیز یک اســـتخوان دراز ایجاد می‌شـــود و فقط در بزرگسالان رخ می‌دهد. اســـتئومیلیت استافیلوکوکوسی که بعد از ضربه یـــا عمل جراحـــی رخ می‌دهد معمولا به همـــراه التهاب و ترشـــح چرکی از زخم یا مجرای سینوســـی روی استخوان عفونی است. از آنجایی که عفونت استافیلوکوکوسی ممکن است محدود به زخم باشـــد، ایزوله کردن ارگانیسم از این ناحیه دال بر درگیری اســـتخوان نمی‌باشـــد. با درمان آنتی بیوتیکی مناسب و جراحی میزان بهبودی برای استئومیلیت استافیلوکوکوسی عالی می‌باشد.

اســـتافیلوکوکوس اورئـــوس عامـــل عمـــده آرتریت سـپتیک (Septic Arthritis) در کودکان کم ســـن و سال و بزرگسالانی اســـت که تزریق‌های داخل مفصلی دریافت می‌نمایند یا دارای مفاصل غیر عادی مکانیکی می‌باشـــند. درگیری ثانویه مفاصل چندگانه نشـــانه گســـترش خونی از کانون موضعی می‌باشد. در افرادی که از لحاظ جنسی فعال هستند *نایسریا گونوره* (*Neisseria gonorrhoeae*) به عنوان شایع‌ترین عامل آرتریت سپتیک جایگزین استافیلوکوکوس اورئوس شده است. آرتریت استافیلوکوکوسی بوسیله مفصلی اریتماتوز دردناک به همراه مواد چرکی به دست آمده هنگام آسپیراســـیون، مشخص می‌شود. عفونت معمولا در مفاصل بزرگ (مانند شـــانه، زانو، لگن، بازو) دیده می‌شود. بهبودی در کودکان عالی است، اما در بزرگسالان بستگی به طبیعت بیماری زمینه ای و وقوع مشکلات عفونی ثانویه دارد.

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و دیگر استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی

اندوکاردیت

اســـتافیلوکوکوس اپیدرمیدیـــس، *اســـتافیلوکوکوس لوگدوننســـیس* و دیگـــر اســـتافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی مرتبـــط می‌توانند دریچه‌های قلبـــی مصنوعی و در موارد نادری دریچه‌های قلبی طبیعی را عفونی کنند (مورد بالینی ۴-۱۵). عفونت دریچه‌های طبیعی ناشـــی از تجمع ارگانیســـم‌ها روی دریچه قلبی آسیب دیده می‌باشد (مانند یک نقص مادرزادی، آســـیب ایجاد شـــده ناشی از بیماری روماتیسم قلبی). *اســـتافیلوکوکوس لوگدوننسیس* گونه ای از استافیلوکوکوس است که بیشـــتر با اندوکاردیت دریچه طبیعـــی (native valve endocarditis) ارتباط دارد، اگرچه این بیماری معمولا توسط استرپتوکوکوس‌ها ایجاد می‌شود. برعکس، استافیلوکوکوس‌ها یک عامل اصلی اندوکاردیت دریچه‌هـــای مصنوعـــی (Endocarditis of Artificial Valves) می‌باشـــند. ارگانیســـم‌ها هنگام جایگزینی دریچه وارد می‌شـــوند و عفونت سیری مخفی دارد و علائم بالینی تا یک ســـال پس از عمل جراحی بـــروز نمی‌کنند. اگرچه دریچه قلب می‌تواند عفونی شود، اما اغلب عفونت در محلی که دریچه به بافت قلب دوخته شـــده است، ایجاد می‌شود. بنابراین عفونت با ایجاد آبســـه منجـــر به جدایی دریچه در محل بخیه و نقـــص مکانیکی قلب می‌شـــود. پیش‌آگهی بـــرای بیمارانی کـــه دارای ایـــن عفونت هســـتند خوب نیســـت و تدابیر پزشـــکی و جراحی فوری حیاتی می‌باشد.

عفونت‌های کتتر و شانت

بیش از ۵۰ درصد تمام عفونت‌های کتتر و شانت توسط اســـتافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی ایجاد می‌شوند. این عفونت‌ها به دلیل اینکه کتترها و شانت‌های با زمان استقرار

مورد بالینی ۴-۱۵. اندوکاردیت ایجاد شده بوسیله استافیلوکوکوس لوگدوننسیس

Seenivasan و Yu، گزارشی معمول از اندوکاردیت دریچه طبیعی ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس لوگدوننسیس، یک استافیلوکوکوس کوآگولاز- منفی با تمایل برای ایجاد اندوکاردیت، دادند. زن ۳۶ ساله یک مصرف کننده کوکائین فعال بود که دچار ضعف حاد انتهاهای اعضاء سمت راست شده بود. در ۱۰ هفته گذشته تب با لرز، بی حالی و تنگی نفس داشته است. هنگام بستری در بیمارستان کاهش فشار خون، تاکی کاردی و دمای بدن ۳۹ درجه سانتی‌گراد، صدای خفه پان سایتولیک و هموپارزی سمت راست داشت. اسکن CAT مغز یک شکستگی بزرگ در گانگلیای پایه ای چپ نشان داد. چهار سری کشت خون برای استافیلوکوکوس لوگدوننسیس مثبت بودند. ایزوله‌ها نسبت به پنی‌سیلین مقاوم بود و برای تمام دیگر آنتی بیوتیک‌های آزمایش شده حساس بود. از آنجایی که بیمار به پنی‌سیلین حساسیت داشت، درمان با ونکومایسین و جنتامایسین شروع شد. بیمار در عرض ۳ روز تب خود را از دست داد و کشت‌های خون بعدی منفی بودند. پس از یک هفته جنتامایسین قطع شد و بیمار در مجموع ۶ هفته ونکومایسین دریافت کرد. در عرض ۷ ماه بعد، بیمار دچار برگشت خون دریچه میترال پیشرفته شد و نیاز به تعویض دریچه میترال بود. *استافیلوکوکوس لوگدوننسیس* در مقایسه با دیگر استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی خطرناک‌تر است و اغلب در دریچه‌های قلبی طبیعی بیماری ایجاد می‌کند. مشکلات ثانویه (مانند شکستگی مغز که توسط آمبولی سپتیک ایجاد شده) مکررا گزارش شده است.

طولانی به طور معمول برای تدابیر پزشکی بیماران مریض وخیم استفاده می‌شوند، به مشکل پزشکی عمده تبدیل شده‌اند. استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی خصوصا برای ایجاد این عفونت‌ها به خوبی آداپته شده اند، زیرا قادر به تولید اسلایم پلی ساکاریدی می‌باشند که آن‌ها را به کتترها و شانت‌ها متصل می کند و در برابر آنتی بیوتیک‌ها و سلول‌های التهابی از آن‌ها حفاظت می‌کند. در بیماران مبتلا به عفونت کتترها و شانت‌ها، باکتریمی دیده می‌شود زیرا ارگانیسم‌ها به خون دسترسی مداوم دارند. در بیماران با بیماری طولانی مدت گلومرولونفریت وابسته به کمپلکس ایمنی رخ می‌دهد.

عفونت‌های مفصل مصنوعی

عفونت‌های مفصل‌های مصنوعی بویژه ران می‌تواند توسط استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی ایجاد شود. بیمار معمولا تنها دچار درد موضعی و نقص مکانیکی مفصل می‌شود. علائم سیستمیک از قبیل تب و لکوسیتوز شایع نیستند و کشت‌های خون معمولا منفی است. درمان شامل تعویض مفصل و درمان آنتی‌بیوتیکی می‌باشد. خطر عفونت مجدد مفصل جدید در این قبیل بیماران به طور قابل ملاحظه افزایش می‌یابد.

عفونت‌های مجرای ادراری

استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس توانایی ایجاد عفونت مجرای ادراری در زنان جوان فعال از لحاظ جنسی را دارد و به ندرت مسئول عفونت در دیگر بیماران می‌باشد. همچنین بصورت غیر شایع به عنوان یک کلونیزه کننده فاقد علامت مجرای ادراری یافت می‌شود. زنان مبتلا به این عفونت معمولا دارای دیسوری (درد هنگام ادرار کردن)، پیوری (چرک در ادرار) و ارگانیسم‌های متعدد در ادرار هستند. بیماران معمولا به سرعت به آنتی بیوتیک‌ها جواب می‌دهند و عفونت مجدد غیر شایع است.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

استافیلوکوکوس‌ها کوکسی گرم مثبت می‌باشند که هنگام رشد روی محیط‌های آگار بصورت خوشه‌ای دیده می‌شوند، اما معمولا در نمونه‌های بالینی بصورت سلول‌های منفرد یا گروه‌های کوچک ارگانیسم مشاهده می‌گردند. شناسایی موفقیت آمیز ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی بستگی به نوع عفونت (مثلا آبسه، باکتریمی، زرد زخم) و کیفیت مواد ارسال شده برای آزمایش دارد. اگر کلنسین با سواپ یا کورت پایه آبسه را خراش دهد میزان فراوانی از ارگانیسم‌ها باید در نمونه رنگ آمیزی گرم شده، مشاهده شود. چرک آسپیره شده یا نمونه‌های سطحی جمع‌آوری‌شده با سواب‌ها اصولا از مواد نکروتیک همراه با ارگانیسم‌های نسبتا کمی تشکیل شده است، بنابراین این نمونه‌ها مفید

نمی‌باشند. معمولا ارگانیسم‌های کمی در خون بیماران مبتلا به باکتریمی دیده می‌شود (به طور میانگین کمتر از یک ارگانیسم در هر میلی‌لیتر خون)، بنابراین نمونه‌های خون باید کشت داده شوند، امّا خون بررسی‌شده به وسیله رنگ گرم مفید نمی‌باشد. استافیلوکوکوس‌ها در نازوفارنکس بیماران مبتلا بـه SSSS و در واژن بیماران مبتلا به TSS دیده می‌شود، اما این استافیلوکوکوس‌ها را نمی‌توان از ارگانیسم‌هایی که بصورت نرمال در این مکان‌ها کلونیزه می‌شوند، افتراق داد. تشخیص این بیماری‌ها توسط تظاهر بالینی بیمار همراه با ایزوله کردن استافیلوکوکوس اورئوس در کشت تاییدی صورت می‌پذیرد. استافیلوکوکوس‌ها را می‌توان در مسمومیت غذایی بوسیله تظاهر بالینی بیمار (مانند شروع سریع استفراغ و دردهای شکمی) و سابقه خوردن غذای خاص (مانند گوشت خوک نمک زده شده) تشخیص داد. رنگ آمیزی‌های گرم نمونه‌های غذا یا مدفوع بیمار معمولا مفید نمی‌باشند.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های تجاری تکثیر اسید نوکلئیک برای تشخیص و شناسایی مستقیم *استافیلوکوکوس اورئوس* در نمونه‌های بالینی، موجود می‌باشند. با این وجود این تست‌ها جهت شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین (MSSA) و MRSA در نمونه‌های بینی برای ناقل این باکتری‌ها شناسایی بیماران در خطر بالای گسترش بیماری استافیلوکوکی (مثلاً باکتریمی، عفونت‌های زخم جراحی) در طی بستری شدن در بیمارستان هستند استفاده می‌شوند.

کشت

نمونه‌های بالینی را باید روی محیط‌های آگار از نظر تغذیه‌ای غنی شده با خون گوسفند کشت داد. استافیلوکوکوس به سرعت بر روی محیط‌های غیر انتخابی که به طور هوازی یا غیر هوازی انکوبه شده‌اند رشد می‌کند و در عرض ۲۴ ساعت کلونی‌های نرم و بزرگ دیده می‌شود (شکل ۸-۱۵). همانطور که قبلا ذکر شد، کلونی‌های استافیلوکوکوس اورئوس به تدریج زرد رنگ می‌شوند، خصوصا هنگامی که کشت‌ها در دمای اتاق انکوبه شوند.

تقریبا تمام ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس و برخی سویه‌های استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی بر روی آگار خون گوسفند همولیز ایجاد می‌کنند. همولیز توسط سایتوتوکسین‌ها بویژه آلفاتوکسین (alpha toxin) ایجاد می‌شود. اگر در نمونه (مثلا نمونه زخم یا تنفس) ترکیبی از ارگانیسم‌ها موجود باشد، استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند به طور انتخابی روی محیط‌های مختلف اختصاصی شامل کروموژنیک آگار (در اینجا کلونی‌های استافیلوکوکوس اورئوس دارای رنگ خاصی هستند) یا مانیتول سالت آگار (Mannitol-salt Agar) که با مانیتول (توسط استافیلوکوکوس اورئوس، اما نه به وسیله بیشتر دیگر استافیلوکوکوس‌ها، تخمیر می‌شود) و کلرید سدیم ۷/۵ درصد (رشد اکثر ارگانیسم‌های دیگر را متوقف می‌کند) غنی شده است، رشد کند.

شناسایی

از تست‌های بیوشیمیایی نسبتا ساده (مانند واکنش‌های مثبت برای کوآگولاز، پروتئین A ، نوکلئاز مقاوم به حرارت و تخمیر مانیتول) می‌توان برای تشخیص *استافیلوکوکوس اورئوس* استفاده نمود. شناسایی استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی پیچیده‌تر می‌باشد و نیاز به استفاده از سیستم‌های تشخیصی تجاری یا شناسایی ژن‌های اختصاصی گونه به وسیله تکنیک‌های تعیین توالی اسید نوکلئیک دارند. کلونی‌های شبیه استافیلوکوکوس اورئوس در اغلب آزمایشگاه‌ها بوسیله مخلوط نمودن سوسپانسیون ارگانیسم‌ها با یک قطره از پلاسما و مشاهده لخته شدن ارگانیسم‌ها (تست کوآگولاز مثبت)، تشخیص داده می‌شود. به طور جایگزین پلاسمای ریخته شده در یک لوله آزمایش نیز می‌تواند با ارگانیسم تلقیح گردد و در ۴ و ۲۴ ساعت برای تشکیل لخته بررسی شود (تست کوآگولاز لوله‌ای مثبت). شناسایی استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی پیچیده‌تر است و به طور سنتی نیاز به استفاده از سیستم‌های شناسایی تجاری یا شناسایی ژن‌های اختصاصی گونه به وسیله تکنیک‌های توالی‌یابی اسیدنوکلئیک می‌باشد. اخیراً اسپکترومتری جرمی برای شناسایی این باکتری‌ها و همچنین بسیاری از گونه‌های دیگر ارگانیسم‌ها با صحت سطح بالا و به دست آمدن نتایج در زمان سریع (معمولاً

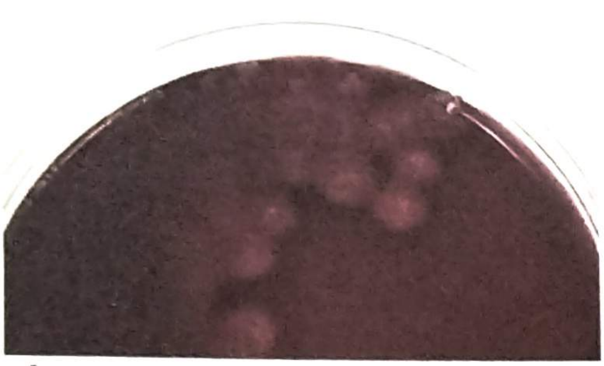
در طی چند دقیقه شناسایی می‌شوند) استفاده می‌گردد. از نظر تاریخی آنالیز DNA ژنومی به وسیله پالس فیلد ژل الکتروفورز یا تکنیک مشابه متداول‌ترین روش مورد استفاده برای شناسایی ایزوله‌ها در سطح زیرگونه بود، از اینرو، توالی‌یابی تمام ژنوم به سرعت به عنوان روش ترجیحی برای ساب تایپینگ ارگانیسم‌ها جهت مطالعات اپیدمیولوژیک تبدیل شده است.

شناسایی آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌های علیه اسیدهای تایکوئیک دیواره سلول در اکثر بیماران مبتلا به عفونت‌های طولانی مدت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس دیده می‌شوند. با این وجود، این آزمایش به دلیل اینکه نسبت به کشت و تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک از حساسیت کمتری برخوردار است، در اغلب بیمارستان‌ها منسوخ شده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

پس از کشف پنی‌سیلین استافیلوکوکوس‌ها سریعا نسبت به آن مقاوم شدند و امروزه کمتر از ۱۰ درصد سویه‌ها به این آنتی بیوتیک حساس هستند. این مقاومت توسط پنی‌سیلیناز (بتا لاکتاماز اختصاصی برای پنی‌سیلین‌ها) واسطه‌گری می‌شود، که حلقه بتالاکتام پنی‌سیلین را هیدرولیز می‌کند. به دلیل مشکلات ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس‌های مقاوم به پنی‌سیلین، پنی‌سیلین‌های نیمه سنتتیک مقاوم به هیدرولیز بتالاکتاماز (مانند متی سیلسن، نافسیلین، اگزاسیلین، دیکلواگزاسیلین) پدید آمدند. متأسفانه استافیلوکوکوس‌ها نسبت به این آنتی بیوتیک‌ها نیز مقاومت پیدا کردند. در حال حاضر اکثریت *استافیلوکوکوس اورئوس* مسئول عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی از جامعه نسبت به این پنی‌سیلین‌های نیمه سنتتیک مقاوم هستند و این سویه‌های MRSA نسبت به تمام آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام (یعنی پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها) مقاوم هستند. در یک جمعیت مقاوم ممکن است همه باکتری‌ها مقاومت خود را در تست‌های سنجش حساسیت سنتی (مقاومت ناهمگون (Heterogeneous Resistance))



شکل ۸-۱۵. رشد *استافیلوکوکوس اورئوس* بر روی پلیت آگار خون گوسفند. به کلونی‌ها بزرگ و بتا همولیتیک توجه کنید.

نشان ندهند، بنابراین روش قطعی برای شناسایی یک ایزوله مقاوم، شناسایی ژن‌های *mecA* و *mecC* است که کد کننده پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (PBP2a) اعطا کننده مقاومت می‌باشد.

بیماران مبتلا به عفونت‌های موضعی پوست و بافت نرم معمولاً می‌توانند به وسیله جراحی و تخلیه آبسه‌ها درمان گردند. اگر عفونت ناحیه وسیع‌تری را درگیر نماید یا علائم سیستمیک وجود دارند درمان آنتی‌بیوتیکی انجام می‌شود. از آنجایی که سویه‌های استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) مسئول بخش عمده‌ای از عفونت‌های اکتسابی از اجتماع و اکتسابی از بیمارستان می‌باشند، درمان تجربی باید شامل آنتی‌بیوتیک‌های فعال علیه سویه‌های MRSA باشد. درمان خوراکی می‌تواند شامل تری‌متوپریم-سولفا متوکسازول، یک تتراسایکلین طولانی اثر از قبیل داکسی‌سایکلین یا مینوسایکلین، کلیندامایسین یا لاینزولید باشد. مقاومت به کلیندامایسین در برخی جوامع شایع بوده و استفاده از لاینزولید به دلیل هزینه و سمیت آن محدود شده است. ونکومایسین داروی انتخابی برای درمان درون وریدی می‌باشد و داپتومایسین، تیگسیکلین یا لاینزولید جایگزین‌های قابل قبولی می‌باشند.

استافیلوکوکوس‌ها توانایی فوق العاده‌ای در مقاومت به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها از خود نشان داده‌اند. تا مدتی پیش تنها آنتی‌بیوتیکی که در مقابل استافیلوکوکوس فعال باقی مانده بود، ونکومایسین بود، که اینک برای درمان عفونت‌های شدید استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین استفاده می‌شود. متاسفانه ایزوله‌هایی از *استافیلوکوکوس اورئوس* یافت شده‌اند که دو نوع مقاومت نسبت به ونکومایسین از خود نشان

می‌دهند. مقاومت سـطح پاییـن (Low-level Resistance) در گونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس دارای دیواره سلولی ضخیم‌تر و نامنظم‌تر دیده می‌شـود. فرض شـده است که ونکومایسین در ماتریکس دیواره سلول به دام می‌افتد و قادر به رسیدن به غشاء سیتوپلاسـمی جایی که می‌تواند سنتز دیواره سـلولی را مختل کند، نمی‌باشد. مقاومت سطح بالا (High–level Resistance) توسط اپرون ژن *vanA* (*vanA* gene operon) صورت می‌گیرد کـه از انتروکوکوس‌های مقاوم به ونکومایسـین گرفته می‌شود. این باکتری‌ها یک لایـه پپتیدوگلیکان تغییر یافته دارند که به ونکومایسـین متصل نمی‌شود. در حال حاضر این نوع مقاومت بسیار نادر است. اما، اگر این اسـتافیلوکوکوس مقاوم شیوع پیدا کند درمان آنتی‌بیوتیکی این باکتری‌های کشنده، می‌تواند بسیار مشکل باشد.

اسـتافیلوکوکوس‌ها ارگانیسـم‌های در همه جا حاضر هستند که بر روی پوست و غشاهای موکوسی حضور دارند و ورود آن‌ها به داخل بدن اغلب از طریق زخم‌های پوستی رخ می‌دهد. با این وجود، تعداد ارگانیسم مورد نیاز برای ایجاد عفونت (دوز عفونی) عموما بالاسـت، مگر اینکه جسـمی خارجی در زخم حضور داشته باشـد (مانند خاک، تراشه یا بخیه‌ها). تمیز کردن درست زخم و استفاده از ضد عفونی کننده مناسب (مانند صابون جرم کش، محلول ید، هگزاکلروفن) از اکثـر عفونت‌ها در افراد سـالم جلوگیـری خواهد کرد.

پیشـگیری از گسـترش شـخص بـه شـخص استافیلوکوکوس‌ها، دشـوارتر می‌باشد. مثالی از این دست، عفونت‌های زخم جراحی است که توسط تعداد ارگانیسم‌های نسبتا اندکی ایجاد می‌شود، زیرا ممکن است اجسام خارجی و بافت مرده وجود داشته باشد. اگرچه استریل کردن محیط و پرسنل اتاق عمل واقع بینانه نیست، خطر آلودگی هنگام عمل جراحی از طریق شسـتن درست دست‌ها و پوشاندن سطوح پوسـتی نمایان شـده، به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. گسـترش ارگانیسـم‌های مقاوم به متی‌سیلین نیز می‌تواند از لحاظ کنترل دشوار باشد، زیرا ناقل فاقد علامت نازوفارنژیال شایع‌ترین منبع این ارگانیسم‌ها می‌باشد.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

مردی ۱۸ سـاله هنگام بازی بسـکتبال زمین خورد. زانوی او دردناک بود اما پوسـت روی آن پاره نشـده بود. روز بعد زانو متورم و دردناک بود، در نتیجه به بخش اورژانس محل منتقل شـد. مایع شـفاف از زانوی او گرفته شد و پزشک درمان را از روی علائـم تجویز کرد. دو روز بعد، تـورم ادامه یافت و درد افزایش یافت و روی زانو اریتما تشکیل شد. از آنجایی که بیمار از لحاظ سیستمیک نیز احساس بیماری می‌کرد و دمای ۳۸/۸ درجه سانتی‌گراد داشـت، دوباره به بخش اورژانس بازگشت. آسپیراسـیون زانو مایع غیر شفاف نشـان داد و کشت مایع و خون برای استافیلوکوکوس اورئوس مثبت بود.

۱. دو منبع احتمالی برای این ارگانیسم را نام ببرید؟
۲. اسـتافیلوکوکوس‌ها، بیماری‌های متنوعی ایجاد می‌کنند از جمله عفونت‌های پوسـتی، اندوکاردیت، مسمومیت غذایی، SSSS و TSS. چگونـه علائـم بالینی ایـن بیماری‌ها از عفونت در این بیماران متفاوت است؟ کدام از این بیماری‌ها مسمومیت می‌باشند؟
۳. چه توکسـین‌هایی در بیماری‌های استافیلوکوکوسی دخیل می‌باشـند؟ کدام آنزیم‌هـای استافیلوکوکوسـی به عنوان فاکتورهای بیماریزایی معرفی شده اند؟
۴. کدام ساختارها در سلول استافیلوکوکوسی و کدام توکسین‌ها باکتری را از فاگوسیتوز محافظت می‌کنند؟
۵. آنتـی بیوتیـک انتخابـی بـرای درمـان عفونت‌هـای استافیلوکوکوسی کدام می‌باشد؟ (دو مثال بیاورید.)

پاسخ‌ها

۱. این بیمار مبتلا به آرتریت سپتیک ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* است. ارگانیسم می‌تواند به مفصل از طریق گسترش مستقیم از سطح پوست، به وسیله گسترش هماتوجنوس یا هنگامی که مایع سینوویال به صورت اولیه آسپیره شده بود، وارد شود. اگرچه باکتری گذرا با استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند رخ دهد، اما این خیلی غیرشایع است. بنابراین با عدم وجود شواهدی از عفونت استافیلوکوکوس اورئوس در جایگاهی دیگر (مثلا اندوکاردیت)، محتمل‌ترین منبع این ارگانیسم گسترش مستقیم از سطح پوست می‌باشد. حتی اگرچه سطح پوست به نظر رسد که سالم است، ضربه موضعی می‌تواند ارگانیسم‌ها را به بافت‌های عمیق‌تر پوست وارد نماید. راه دیگر اینکه باکتری‌های سطح پوست هنگامی که مایع تجمع یافته در ابتدا آسپیره شده بود وارد مفصل شده‌اند.

۲. بیماری‌های استافیلوکوکوسی می‌توانند به دو دسته تقسیم گردند: عفونت‌های چرکی موضعی و عفونت‌های مرتبط با توکسین منتشر. عفونت‌های پوستی (مانند زردزخم، فولیکولیت، فورنکل و کربونکل)، عفونت زخم، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، اوستئومیلیت و آرتریت سپتیک مثال‌هایی از عفونت‌های چرکی موضعی هستند. هر عفونت به وسیله تخریب بافتی و تشکیل آبسه مشخص می‌شود. SSSS، TSS و مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی مثال‌هایی از عفونت‌های مرتبط با توکسین می‌باشند. هر یک به وسیله علائم منتشر و عدم وجود چرک مشخص می‌گردند.

۳. *استافیلوکوکوس اورئوس* انواعی از توکسین‌های قوی را تولید می‌نماید. بیماری‌های مرتبط با توکسین منتشر به وسیله تولید توکسین اختصاصی یا گروهی از توکسین‌ها که به طور سیستمیک به داخل خون گسترش می‌یابند و مسئول علائم بالینی هستند، مشخص می‌شود. این توکسین‌ها شامل SSSS، توکسین‌های اکسفولیاتیو، TSST-1 ، TSS، (ETA، ETB) و مسمومیت غذایی، انتروتوکسین‌ها (A-R) می‌باشند. پنج گروه از توکسین‌های سایتولیتیک مسئول تخریب بافتی که از مشخصه‌های عفونت‌های چرکی استافیلوکوکوسی می‌باشد، هستند. این توکسین‌ها شامل آلفاتوکسین، بتاتوکسین (اسفنگومیلیناز C)، دلتاتوکسین، گاماتوکسین‌ها (۵ توکسین دو جزئی مختلف) و توکسین لوکوسیدین P-V با عفونت‌های برق‌آسا زخم و ریه مرتبط می‌باشد. انواعی از آنزیم‌های استافیلوکوکوسی که در ایجاد بیماری نقش دارند شامل کوآگولاز (متصل و آزاد)، کاتالاز، هیالورونیداز، فیبرینولیزین (استافیلوکیناز)، لیپاز، نوکلئاز و بتا-لاکتامازها می‌باشند.

۴. استافیلوکوکوس‌ها به وسیله کپسول خود از فاگوسیتوز محافظت می‌شوند. کپسول یک اسلایم لایر می‌باشد که به صورت سست متصل شده و از مونوساکاریدها، پروتئین‌ها و پپتیدهای کوچک و پروتئین A تشکیل شده است.

۵. درمان مؤثر عفونت‌های استافیلوکوکوسی نیاز به تخلیه بخش‌های چرکی و آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر دارد. از آنجایی که مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها شایع است، تست‌های بی‌حساسیت آنتی‌بیوتیکی باید انجام شوند. تقریبا ۹۰ درصد استافیلوکوکوس‌ها بتا-لاکتامازها را تولید می‌نمایند، بنابراین پنی‌سیلین G مؤثر نمی‌باشد. پنی‌سیلین‌های مقاوم به بتالاکتاماز مثلاً متی‌سیلین، اگزاسیلین، نافسیلین، دی‌کلوگزاسیلین) مؤثر هستند و اگر آنتی‌بیوتیک‌ها علیه باکتری‌ها فعال هستند، به عنوان داروهای انتخابی در نظر گرفته می‌شوند. اگر مقاومت مشاهده شد (در بسیاری از بیمارستان‌ها رایج است)، جهت درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی شدید از ونکومایسین باید استفاده شود.

فصل ۱۶ استرپتوکوکوس و انتروکوکوس

پسربچه‌ای ۸ ساله با تب خفیف و راش اریتروماتوز منتشر بر روی سینه خود به پزشک متخصص اطفال خود مراجعه کرده است. او این علائم را ۲ روز پس از اینکه از گلودرد دردناک شکایت داشت نشان داد. اگزودا روی ناحیه لوزه گلو وجود داشته و زبان او را پوشانده بود. در تشخیص بالینی به وسیله تست آنتی‌ژن مثبت برای استرپتوکوکوس گروه A روی نمونه گلو تب مخملک مورد تأیید قرار گرفت. جنس استرپتوکوکوس و انتروکوکوس شامل تعداد گونه‌های زیادی می‌باشند که می‌توانند طیف وسیعی از بیماری‌ها را ایجاد کنند.

۱. استرپتوکوکوس پایوژنز، استرپتوکوکوس آگالاکتیه و استرپتوکوکوس پنومونیه ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها می‌نمایند. چه بخش‌هایی از بدن انسان به طور نرمال با این گونه‌ها کلونیزه شده است؟
۲. استرپتوکوکوس‌های ویریدنس (استرپتوکوکوس‌هایی که آلفا - همولیتیک و غیرهمولیتیک هستند) به پنج گروه تقسیم‌بندی می‌گردند. این گروه‌ها کدامند و بیماری‌های اختصاصی مرتبط با هر گروه چیست؟
۳. انتروکوکوس مانند بسیاری از باکتری‌های دیگر، می‌تواند باعث عفونت‌های دستگاه ادراری شود، اما غالباً در بیماران بستری در بیمارستان، این مهم رخ می‌دهد، چه ویژگی‌هایی از این باکتری مسئول تمایل آن به ایجاد بیماری در این جمعیت می‌باشند؟
۴. کدام خصوصیات بیوشیمیایی جهت جدا کردن این باکتری‌ها از استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند؟

پاسخ‌ها

۱. استرپتوکوکوس پایوژنز اوروفارنکس و سطح پوست را کلونیزه نموده و سبب فارنژیت، عفونت‌های پوست و بافت نرم و عفونت‌های غیرچرکی (تب روماتیسمی، گلومرولونفریت) می‌گردد. استرپتوکوکوس آگالاکتیه مجرای تناسلی خانم‌ها را کلونیزه نموده و سبب عفونت‌های نوزادان، همچنین عفونت‌ها در زنان باردار و بالغین مسن‌تر می‌شود، استرپتوکوکوس پنومونیه اوروفارنکس را کلونیزه می‌نماید و ایجاد پنومونی، سینوزیت، عفونت گوش میانی و مننژیت می‌کند.
۲. گروه آنژینوسوس- تشکیل آبسه، گروه میتیس- سپتی سمی در بیماران نوتروپنیک و اندوکاردیت، گروه سالیواریوس- اندوکاردیت، گروه موتانس- پوسیدگی دندان، گروه بوویس- باکتریمی مرتبط با سرطان معدی-روده‌ای و مننژیت.
۳. این باکتری‌ها به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به طور متداول (اگزاسیلین، سفالوسپورین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، ونکومایسین)، مقاوم می‌باشند، بنابراین عفونت‌ها اغلب در بیماران بستری‌شده برای دوره‌های طولانی‌مدت و دریافت‌کنندگان آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، دیده می‌شوند.
۴. استافیلوکوکوس‌ها برخلاف استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها کاتالاز مثبت هستند، انتروکوکوس‌ها PYR مثبت می‌باشند، اما بسیاری از استرپتوکوکوس‌ها (به استثنا استرپتوکوکوس پایوژنز) PYR منفی هستند مورفولوژی میکروسکوپی انتروکوکوس (کوکوس‌های گرم مثبت به صورت جفت جفت) نیز یکی از ویژگی‌هایی است که باعث تمایز آنها می‌شود (استافیلوکوکوس‌ها به صورت خوشه‌ها و اغلب استرپتوکوکوس‌ها به صورت زنجیره‌های طویل هستند).

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)

کلمات کلیدی

گروه A، فارنژیت، پیودرم، تب روماتیسمی، گلومرولونفریت.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت سریع‌الرشد که به صورت زنجیره‌ای آرایش یافته‌اند، کربوهیدرات اختصاصی گروه (آنتی‌ژن A) و پروتئین‌های اختصاصی تیپ (پروتئین M) در دیواره سلولی وجود دارند.
- بیماریزایی به‌وسیله توانایی در جلوگیری از فاگوسیتوز (عمدتاً به وسیله کپسول، پروتئین‌های M و شبه M، C5a پپتیداز واسطه‌گری می‌شود)، اتصال و تهاجم به سلول‌های میزبان (پروتئین M)، لیپوتایکوئیک اسید، (پروتئین F) و تولید توکسین‌ها (اگزوتوکسین‌های تبزا استرپتوکوکوسی، استرپتولیزین S، استرپتولیزین O، استرپتوکیناز، (DNase) تعیین می‌شود.

اپیدمیولوژی

- کلونیزاسیون گذرا در مجرای تنفسی فوقانی و سطح پوست اتفاق می‌افتد، بیماری توسط سویه‌هایی که اخیراً کسب شده‌اند ایجاد می‌شود (قبل از اینکه آنتی‌بادی‌های حفاظت‌کننده تولید شوند).
- فارنژیت و عفونت‌های بافت نرم به طور تیپیک توسط سویه‌های با پروتئین‌های M متفاوت ایجاد می‌شوند.
- گسترش از فردی به فرد دیگر از طریق قطرات تنفسی (فارنژیت) یا از طریق برش‌هایی در پوست پس از تماس مستقیم با فرد عفونی، وسایل یا ناقل بندپا اتفاق می‌افتد.
- افراد در خطر بالاتر ابتلا به بیماری شامل بچه‌های ۵ تا ۱۵ سال (فارنژیت)، بچه‌های ۲ تا ۵ سال با بهداشت فردی ضعیف (پیودرم)، بیماران باعفونت بافت نرم (سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکی)، بیماران با سابقه فارنژیت استرپتوکوکی (تب روماتیسمی، گلومرولونفریت) یا عفونت بافت نرم (گلومرولونفریت) هستند.

بیماری‌ها

- مسئول ایجاد بیماری‌های چرکی (فارنژیت، عفونت‌های بافت نرم، شوک توکسیک استرپتوکوکی) و بیماری‌های غیرچرکی (تب روماتیسمی، گلومرولونفریت) است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی در تشخیص عفونت‌های بافت نرم مفید است، اما برای تشخیص بیماری‌های غیرچرکی یا فارنژیت مفید نمی‌باشند.
- تست‌های مستقیم برای آنتی‌ژن گروه A برای تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی مفید هستند.
- ایزوله‌ها به وسیله کاتالاز (منفی)، واکنش PYR مثبت (ال - پیرولیدونیل آریل آمیداز)، حساسیت به باسیتراسین، و وجود آنتی‌ژن اختصاصی گروه (آنتی‌ژن گروه A) شناسایی می‌شوند.
- تست آنتی استرپتولیزین O برای تأیید تب روماتیسمی یا گلومرولونفریت مرتبط با فارنژیت استرپتوکوکی مفید است، تست آنتی DNase B باید برای گلومرولونفریت مرتبط با فارنژیت یا عفونت‌های بافت نرم انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین V یا آموکسی سیلین برای درمان فارنژیت استفاده می‌شود، سفالوسپورین خوراکی یا ماکرولید برای بیمارانی که به پنی‌سیلین آلرژی دارند استفاده می‌گردد، پنی‌سیلین داخل وریدی به علاوه کلیندامایسین برای عفونت‌های سیستمیک استفاده می‌شود.
- انتقال اوروفارنژیال پس از درمان رخ می‌دهد که می‌تواند مجدداً درمان گردد، درمان برای انتقال فاقد علامت طولانی‌مدت توصیه نمی‌شود زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها فلور محافظتی نرمال را از بین می‌برند.
- شروع نمودن درمان آنتی‌بیوتیکی در طی ۱۰ روز در بیماران مبتلا به فارنژیت از بروز تب روماتیسمی جلوگیری می‌کند.
- برای گلومرولونفریت درمان آنتی‌بیوتیکی اختصاصی یا پروفیلاکسی توصیه نمی‌شود.
- برای بیماران دارای سابقه تب روماتیسمی پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قبل از جراحی‌ها (مثلاً دندانی) که می‌توانند سبب ایجاد باکتریمی‌های منجرشونده به اندوکاردیت شوند لازم است.

استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)

کلمات کلیدی

گروه B، بیماری نوزادی، غربالگری زنان باردار.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت سریع‌الرشد که به صورت زنجیره‌هایی آرایش یافته‌اند، کربوهیدرات اختصاصی گروه (آنتی‌ژن B) و کربوهیدرات‌های کپسولی اختصاصی تیپ (Ia، Ib، II تا VIII).
- بیماریزایی عمدتا به وسیله توانایی فرار از فاگوسیتوز (به واسطه کپسول) رخ می‌دهد.

اپیدمیولوژی

- کلونیزاسیون بدون علامت مجرای تنفسی فوقانی و مجرای ادراری - تناسلی.
- بیماری زودرس کسب‌شده توسط نوزادان از مادر در طی بارداری یا در زمان تولد.
- نوزادان در خطر بالاتر عفونت هستند اگر (۱) پارگی پیش از موعد غشاءها، بارداری طولانی‌مدت، تولد پیش از موعد یا بیماری استرپتوکوکی گروه B مادری منتشر اتفاق افتد و (۲) مادر فاقد آنتی‌بادی‌های اختصاصی تیپ و دارای سطوح پایین کمپلمان باشد.
- زنان با کلونیزاسیون تناسلی در خطر بیماری پس از زایمان هستند.
- مردان و زنان غیر باردار مبتلا به دیابت ملیتوس، سرطان، یا مصرف‌کنندگان الکل در خطر بالاتری جهت ابتلا به بیماری هستند.
- شیوع فصلی وجود ندارد.

بیماری‌ها

- مسئول بیماری نوزادی (بیماری زودرس و دیررس همراه با منتژیت، پنومونی، باکتریمی)، عفونت‌ها در زنان باردار (اندومتریت، عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای ادراری)، و سایر بالغین (باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های مفصل و استخوان، عفونت‌های پوست و بافت نرم) است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی برای تشخیص مننژیت (مایع مغزی نخاعی)، پنومونی (ترشحات تنفسی تحتانی) و عفونت‌های زخم (اگزوداها) مفید است.
- تست‌های آنتی‌ژن حساسیت کمتری نسبت به روش میکروسکوپی دارند و نباید مورد استفاده قرار گیرند.
- کشت حساس‌ترین تست است، محیط انتخابی (یعنی LIM) برای شناسایی بهینه انتقال واژینال نیاز است.
- آزمایش‌های بر پایه واکنش زنجیره پلی‌مراز برای شناسایی انتقال واژینال در زنان باردار به صورت تجاری در دسترس هستند، هم‌اکنون برای بهینه حساسیت نیاز به استفاده از محیط غنی شده است.
- ایزوله‌ها به وسیله نشان دادن کربوهیدرات اختصاصی گروه دیواره سلولی یا تست مثبت تکثیر اسید نوکلئیک شناسایی می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین G داروی انتخابی است، درمان تجربی با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (سفالوسپورین وسیع‌الطیف به علاوه آمینوگلیکوزید) تا زمانی که پاتوژن خاص شناسایی شود انجام می‌گردد، در بیماران مبتلا به عفونت‌های شدید از ترکیب پنی‌سیلین و آمینوگلیکوزید استفاده می‌شود، سفالوسپورین یا ونکومایسین برای بیمارانی که به پنی‌سیلین آلرژی دارند استفاده می‌گردند.
- برای نوزادان در خطر بالا پنی‌سیلین حداقل ۴ ساعت قبل از تولد باید داده شود.
- در حال حاضر واکسنی در دسترس نیست.

استرپتوکوکوس پنومونیه

کلمات کلیدی

دیپلوکوک‌ها، کپسول، پنومونی، مننژیت، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت طویل که به صورت جفت جفت (دیپلوکوک) و زنجیره‌های کوتاه درکنار هم آرایش یافته‌اند. دیواره سلولی شامل تایکوئیک اسید غنی در فسفوریل کولین (پلی‌ساکارید C) است که برای فعالیت آنزیم اتولیتیک یعنی آمیداز لازم است.
- بیماریزایی به وسیله توانایی کلونیزه کردن اوروفارنکس (ادهسین‌های پروتئین سطحی)، گسترش به درون بافت به طور نرمال استریل (پنومولیزین، ایمونوگلوبولین A[Ig] پروتئاز)، تحریک پاسخ التهابی موضعی (تایکوئیک اسید، اجزاء پپتیدوگلیکان، پنومولیزین) و فرار از کشتار فاگوسیتی (کپسول پلی‌ساکاریدی) تعیین می‌شود.
- مسئول ایجاد پنومونی، سینوزیت، و عفونت گوش میانی، منتژیت، و باکتریمی است.

اپیدمیولوژی

- اغلب عفونت‌ها به وسیله گسترش اندوجنوس از نازوفارنکس کلونیزه شده یا اوروفارنکس به مکان دور (مانند ریه‌ها، سینوس‌ها، گوش‌ها، خون، مننژها) ایجاد می‌شوند، انتقال از فردی به فرد دیگر از طریق قطرات عفونی نادر است.
- کلونیزاسیون در کودکان کم‌سن و سال و تماس‌های آنها در بالاترین میزان است.
- افراد دارای سابقه بیماری مجرای تنفسی ویروسی یا سایر شرایط که با پاک‌سازی باکتریایی از مجرای تنفسی تداخل می‌کنند در خطر بالای بیماری ریوی هستند.
- بچه‌ها و افراد مسن در بیشترین خطر منتژیت هستند.
- افراد با اختلال هماتولوژیک (مانند بدخیمی، بیماری سلول داسی) یا عدم وجود طحال عملکردی در خطر سپسیس برق‌آسا هستند. در جلوگیری

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

از فاگوسیتوز (به واسطه کپسول) تعیین می‌شود. اگرچه ارگانیسم در همه جا حضور دارد اما بیماری در ماه‌های سرد شایع‌تر است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی بسیار حساس است. همینطور کشت نیز بسیار حساس می‌باشد مگر اینکه بیمار با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان شده باشد.
- تست‌های آنتی‌ژن برای پلی‌ساکارید C پنوموکوکی در مایع مغزی نخاعی (مننژیت) حساس هستند اما برای ادرار (مننژیت، پنومونی، سایر عفونت‌ها) حساس نمی‌باشند.
- تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک تست‌های انتخابی برای تشخیص مننژیت به ویژه در بیمارانی که با آنتی‌بیوتیک درمان شده‌اند، می‌باشند.
- کشت نیاز به استفاده از محیط‌های مغذی غنی‌شده (مانند آگار خون گوسفند) دارد، ارگانیسم به خیلی از آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار حساس است، بنابراین کشت در بیمارانی که به صورت جزئی درمان شده‌اند می‌تواند منفی شود.
- ایزوله‌ها به وسیله کاتالاز (منفی)، حساسیت به اپتوچین و حلالیت در صفرا شناسایی می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین داروی انتخابی برای سویه‌های حساس است، اگرچه مقاومت به طور فزاینده‌ای شایع می‌باشد.
- ونکومایسین همراه با سفتریاکسون برای درمان تجربی استفاده می‌شود، درمان تک دارویی با سفالوسپورین، فلوروکینولون یا ونکومایسین در بیماران عفونی‌شده با ایزوله‌های حساس می‌تواند استفاده شود.
- ایمن‌سازی با واکسن کونژوگه ۱۳ والانی برای تمام بچه‌های کمتر از ۲ سال توصیه می‌شود، واکسن پلی‌ساکاریدی ۲۳ والانی برای بالغین در خطر بیماری توصیه می‌گردد.

انتروکوکوس

کلمات کلیدی

- دیپلوکوک‌ها، ناقل معدی - روده‌ای، مقاومت دارویی، عفونت‌های مجرای ادراری، پریتونیت.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت که به صورت جفت جفت و زنجیره‌های کوتاه آرایش یافته‌اند (از نظر مورفولوژی شبیه استرپتوکوکوس پنومونیه هستند).
- دیواره سلولی با آنتی‌ژن اختصاصی گروه (گلیسرول تایکوئیک اسید گروه D).
- بیماریزایی به وسیله توانایی اتصال به سطوح میزبان و تشکیل بیوفیلم‌ها و به وسیله مقاومت آنتی‌بیوتیکی واسطه‌گری می‌شود.

اپیدمیولوژی

- مجراهای معدی - روده‌ای انسان‌ها و حیوانات را کلونیزه می‌کنند، اگر آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف جمعیت باکتریایی نرمال را از بین ببرد گسترش به دیگر سطوح مخاطی اتفاق می‌افتد.
- ساختار دیواره سلولی تیپیک باکتری‌های گرم مثبت است که به باکتری اجازه زنده ماندن روی سطوح محیطی برای دوره‌های طولانی را می‌دهد.
- اغلب عفونت‌ها اندوجنوس هستند (از فلور باکتریایی خود بیمار)، برخی عفونت‌ها از طریق انتقال فرد به فرد ایجاد می‌شوند.
- بیماران در خطر بالا شامل کسانی که برای دوره‌های طولانی در بیمارستان بستری می‌شوند و با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (به ویژه سفالوسپورین‌ها که انتروکوکوس‌ها به طور طبیعی نسبت به آنها مقاوم هستند) درمان می‌گردند.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها شامل عفونت‌های مجرای ادراری، پریتونیت (معمولاً چندمیکروبی)، عفونت‌های زخم، و باکتریمی همراه یا بدون اندوکاردیت می‌باشند.

تشخیص

- به راحتی روی محیط‌های غیر انتخابی رشد می‌کند، با استفاده از تست‌های ساده (کاتالاز منفی، ال - پیرولیدونیل آریل آمیداز مثبت، مقاومت به صفرا و اپتوچین) از ارگانیسم‌های مرتبط افتراق داده می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- برای درمان عفونت‌های شدید نیاز به ترکیب آمینوگلیکوزید همراه با یک آنتی‌بیوتیک فعال علیه دیواره (پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین یا ونکومایسین) است. عوامل دارویی جدیدتر برای درمان باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک شامل لاینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین و کوئینوپریستین/ دالفوپریسیلین استفاده می‌شوند.
- مقاومت آنتی‌بیوتیکی به هر یک از این داروها به طور فزاینده‌ای شایع است و عفونت‌های ناشی از بسیاری از ایزوله‌ها (به ویژه *انتروکوکوس فیسیوم*) با هیچ آنتی‌بیوتیکی قابل درمان نیستند.
- پیشگیری و کنترل عفونت‌ها نیاز به محدودیت‌های دقیق در استفاده دارویی و به کارگیری راهکارهای کنترل عفونت مناسب دارد.

جدول ۱-۱۶. استرپتوکوکوس‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
استرپتوکوکوس (*Streptococcus*)	*streptus* به معنی نرم، *coccus* به معنی دانه یا حبه، (دانه نرم یا کوکسی، اشاره دارد به ظاهر طویل و زنجیره‌های انعطاف پذیر از کوکسی‌ها).
استرپتوکوکوس آگالاکتیه (*S. agalactiae*)	*agalactia* به معنی شیر خواه، (ایزوله اصلی که [*S.mastietidis* نامیده شد] عامل مستتیت گاوی بود).
استرپتوکوکوس کانستلاتوس (*S. constellatus*)	*costellatus* به معنی ستاره افشان (ایزوله اصلی در آگار فرو رفته و کلونی‌های کوچکی، کلونی بزرگ را احاطه می‌کنند، اطراف کلونی‌ها بر روی سطح یک پلیت آگار تشکیل ماهوار رخ نمی‌دهد).
استرپتوکوک آنژینوسوس (*S. anginosus*)	*anginosus* به معنی مرتبط با گلودرد
استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه (*S. dysgalactiae*)	*dys* به معنی بد، سخت، *galactia* به معنی وابسته به شیر (از دست رفتن ترشح شیر، ایزوله‌ها با مستتیت گاوی مرتبط می‌باشند).
استرپتوکوکوس گالولیتیکوس (*S. gallolyticus*)	*gallatum* به معنی گالات، *lyticus* به معنی شل کننده (قادر به هضم یا هیدرولیز متیل گالات (*Methyl gallate*).
استرپتوکوکوس اینترمدیوس (*S. intermedius*)	*intermedius* به معنی بینابینی (ابهام اولیه درباره اینکه آیا یک باکتری هوازی یا غیر هوازی است).
استرپتوکوکوس میتیس (*S. mitis*)	*mitis* به معنی خفیف (به اشتباه گمان می‌رفت عفونت‌های خفیف ایجاد می‌کند).
استرپتوکوکوس موتانس (*S. mutans*)	*mutans* به معنی درحال تغییر (کوکسی‌هایی که ممکن است شبیه باسیل به نظر بیایند، بویژه هنگامی که بصورت اولیه در کشت ایزوله می‌شوند).
استرپتوکوکوس پنومونیه (*S. pneumoniae*)	*pneumon* به معنی ریه‌ها (پنومونی ایجاد می‌کند).
استرپتوکوکوس پایوژنز (*S. pyogenes*)	*pyus* به معنی چرک، *gennaio* به معنی تولید کردن یا تولید کننده (تولید کننده چرک، به طور تیپیک با ایجاد چرک در زخم‌ها مرتبط است).
استرپتوکوکوس سالیواریوس (*S.salivarius*)	*salivarius* به معنی بزاقی (یافت شده در بزاق دهان).

جدول ۱-۱۶. استرپتوکوکوس‌های مهم (ادامه)

ارگانیسم	ریشه تاریخی
انتروکوکوس	*enteron* به معنی روده، *coccus* به معنی دانه (کوکسی روده ای).
انتروکوکوس فکالیس	*faecalis* به معنی مرتبط با مدفوع.
انتروکوکوس فیسیوم	*faecium* به معنی مرتبط با مدفوع.
انتروکوکوس گالیناروم	*gallinarum* یعنی مربوط به ماکیان (منبع اصلی آن روده‌های ماکیان اهلی بود).
انتروکوکوس کازلیفلاووس	*casseli* به معنی *flavus kassels* به معنی زرد (*kassels* زرد).

جنس‌های *استرپتوکوکوس* و *انتروکوکوس* مجموعه‌ای متنوع از کوکسی‌های گرم مثبت می‌باشند که بصورت تیپیک به شکل جفت یا زنجیره‌ای قرار گرفته‌اند (بر عکس دسته‌های تشکیل‌شونده به وسیله استافیلوکوکوس) (جدول ۱-۱۶). اکثر گونه‌ها بی‌هوازی اختیاری می‌باشند و برخی از آن‌ها فقط در اتمسفر حاوی دی اکسید کربن افزایش یافته (رشد کاپنوفیلیک [Capnophilic Growth]) رشد می‌کنند. احتیاجات تغذیه‌ای آن‌ها پیچیده است و برای جداسازی به محیط‌های غنی شده با سرم یا خون نیاز دارند. کربوهیدرات‌ها را تخمیر نموده، در نتیجه اسید لاکتیک تولید می‌کنند و برخلاف گونه‌های استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها کاتالاز منفی (Catalase-negative) می‌باشند. تعداد جنس‌های کوکسی‌های گرم مثبت کاتالاز منفی که به عنوان پاتوژن‌های انسانی شناخته شده‌اند در حال افزایش است، با این وجود، *استرپتوکوکوس* و *انتروکوکوس* فراوان‌ترین جنس‌هایی هستند که جدا شده‌اند و شایع‌ترین جنس‌های مسئول بیماری انسان می‌باشند. سایر جنس‌ها نسبتاً غیر شایع هستند و در جدول ۲-۱۶ لیست شده‌اند اما راجع به آنها بیشتر بحث نمی‌شود.

طبقه‌بندی بیش از ۱۰۰ گونه در داخل جنس *استرپتوکوکوس* پیچیده است زیرا سه الگوی متفاوت که با یکدیگر هم پوشانی نیز دارند برای طبقه‌بندی ارگانیسم‌ها استفاده می‌گردد: (۱) خصوصیات سرولوژیک:

جدول ۲-۱۶ . کوکسی‌های گرم مثبت، کاتالاز منفی و بیماری‌های آن‌ها

آبیوتروفیا	باکتریمی، اندوکاردیت (دریچه‌های طبیعی و مصنوعی) آبسه‌های مغزی اکتسابی از بیمارستان و عفونت‌های چشم.
آئروکوکوس	باکتریمی، اندوکاردیت و عفونت‌های مجرای ادراری.
انتروکوکوس	باکتریمی، اندوکاردیت و عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم.
گرانولیکاتلا	باکتریمی، اندوکاردیت (دریچه‌های طبیعی و مصنوعی) و عفونت‌های چشم.
لاکتوکوکوس	باکتریمی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی، اندوکاردیت (دریچه‌های طبیعی و مصنوعی) عفونت‌های مجرای ادراری و اوستئومیلیت.
لوکونوستوک	عفونت‌های فرصت طلب شامل باکتریمی، عفونت‌های زخم، عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی و پریتونیت.
پدیوکوکوس	عفونت‌های فرصت طلب شامل باکتریمی در بیماران شدیدا دارای نقص سیستم ایمنی.
استرپتوکوکوس	به جدول‌های ۳-۱۶ و ۴-۱۶ مراجعه کنید.

گروه‌بندی‌های لانسفیلد (در اصل A تا W)، (۲) الگوهای همولیتیک: همولیز کامل(بتا [β])، همولیز ناقص (آلفا[α]) و عدم همولیز (گاما [γ])، و (۳) خصوصیات‌های بیوشیمیایی (فیزیولوژیک). اگرچه این بسیار ساده نمودن می‌باشد، امّا این کاربردی است که در نظر گرفته شود استرپتوکوکوس‌ها به دو گروه تقسیم‌بندی شده‌اند: (۱) استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک که توسط گروه‌بندی لانسفیلد طبقه‌بندی شده‌اند و (۲) استرپتوکوکوس‌های آلفاهمولیتیک یا گاما-همولیتیک که به وسیله آزمایش بیوشیمیایی تقسیم‌بندی شده‌اند. استرپتوکوکوس‌های گاما-همولیتیک مجموعاً تحت عنوان استرپتوکوکوس‌های ویریدنس (Viridans Streptococci) نامیده می‌شوند، این نام از ویریدیس (Viridis) (در لاتین به معنای سبز می‌باشد) گرفته شده و اشاره به پیگمان سبز ایجادشونده در نتیجه همولیز ناقص روی بلاد آگار می‌باشد.

ربکا لانسفیلد (Rebecca Lancefield) الگوی طبقه‌بندی سرولوژیک را در سال ۱۹۳۳ ابداع کرد. سویه‌های بتا-همولیتیک دارای آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی اختصاصی گروه می‌باشند که بیشتر آن‌ها کربوهیدرات‌ها (Carbohydrates) هستند. این آنتی‌ژن‌ها را می‌توان به سهولت توسط آزمایش‌های ایمونولوژیک شناسایی کرد و برای تشخیص سریع برخی پاتوژن‌های مهم استرپتوکوکوسی مفید می‌باشند. برای مثال استرپتوکوکوس پایوژنز (در الگوی تایپ بندی لانسفیلد به عنوان گروه A استرپتوکوکوس طبقه‌بندی شده است) عامل فارنژیت استرپتوکوکوسی (گلودرد استرپتوکوکسی (Strep throat)) می‌باشد. آنتی‌ژن گروه برای این ارگانیسم مستقیما از نمونه‌های سواپ گلو گرفته شده، توسط ایمونواسی‌های سریع شناسایی می‌شود و تست تشخیصی متداولی در بیمارستان و آزمایشگاه‌های بالینی می‌باشد. الگوی تایپ‌بندی لانسفیلد عمدتا برای تعداد معدودی از گونه‌های استرپتوکوکوس (نظیر آن‌هایی که در گروه‌های A، B، C، F و G می‌باشند، جدول ۳-۱۶) استفاده می‌شود.

انتروکوکوس‌ها (کوکسی‌های روده‌ای) پیش از این به عنوان استرپتوکوکوس‌های گروه D تقسیم‌بندی شده‌اند زیرا آنها دارای آنتی‌ژن دیواره سلولی گروه D یعنی گلیسرول تایکوئیک اسید (Glycerol Teichoic Acid) مشترک با سایر استرپتوکوکوس‌ها می‌باشند. در سال ۱۹۸۴ انتروکوکوس‌ها در داخل جنس جدید یعنی *انتروکوکوس* مجددا طبقه‌بندی شدند و هم‌اکنون ۵۴ گونه در این جنس وجود دارد، اگرچه گونه‌های نسبتا اندکی پاتوژن‌های انسانی مهم هستند. شایع‌ترین گونه‌های جدا شده و بالینی مهم انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فسیوم می‌باشند. انتروکوکوس گالیناروم و انتروکوکوس کازلیفلاووس نیز کلونیزه‌کننده‌های شایع مجرای روده‌ای انسان هستند و به دلیل اینکه به طور ذاتی مقاوم به ونکومایسین می‌باشند حائز اهمیت هستند.

استرپتوکوکوس‌های ویریدنس به پنج گروه مجزا از نظر بالینی تقسیم شده‌اند (جدول ۴-۱۶). برخی گونه‌های استرپتوکوکوس‌های ویریدنس می‌توانند بتا-همولیتیک، همچنین آلفا-همولیتیک و غیرهمولیتیک باشند، که متأسفانه این دلیل طبقه‌بندی این باکتری به وسیله هر دو گروه‌بندی لانسفیلد آنها و به عنوان استرپتوکوکوس‌های

جدول ۳-۱۶. طبقه بندی استرپتوکوکوس‌های بتا-همولیتیک شایع

گروه	گونه معرفی‌شده	بیماری‌ها
A	استرپتوکوکوس پایوژنز	فارنژیت، عفونت‌های پوست و بافت نرم، باکتریمی، تب روماتیسمی، گلومرولونفریت حاد
	گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس	آبسه‌ها
B	استرپتوکوکوس آگالاکتیه	بیماری نوزادان، اندومتریت، عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای ادراری، باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های پوست و بافت نرم
C	استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه	فارنژیت، گلومرلونفریت حاد
F، G	گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس	آبسه‌ها
	استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه	فارنژیت، گلومرولونفریت حاد

جدول ۴-۱۶. طبقه‌بندی گروه ویریدنس از استرپتوکوکوس

گروه	گونه‌های معرف	بیماری‌ها
آنژینوسوس	استرپتوکوکوس آنژینوسوس استرپتوکوکوس کانستلاتوس استرپتوکوکوس اینترمدیوس	آبسه‌ها در مغز، اوروفارنکس، یا حفره صفاقی
میتیس	استرپتوکوکوس میتیس، استرپتوکوکوس پنومونیه، استرپتوکوکوس اورالیس	اندوکاردیت تحت حاد، سپسیس در بیماران نوتروپنیک، پنومونی، مننژیت
موتانس	استرپتوکوکوس موتانس، استرپتوکوکوس سوبرینوس	پوسیدگی دندان، باکتریمی
سالیواریوس	استرپتوکوکوس سالیواریس	باکتریمی، اندوکاردیت
بوویس	استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گونه گالولیتیکوس *(S. gallolyticus subsp. gallolyticus)*، زیر گونه پاستوریانوس *(subsp. pasteurianus)*	باکتریمی مرتبط با سرطان معدی-روده‌ای (زیر گونه گالولیتیکوس)، مننژیت زیرگروه (پاستوریانوس).
فاقد گروه	استرپتوکوکوس سوئیس	مننژیت، باکتریمی، سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی

ویریدنس می‌باشد. اگرچه طبقه‌بندی استرپتوکوکوس‌ها برخی مواقع گیج‌کننده است، امّا بیماری بالینی برای گونه‌های مجزا به خوبی تعریف شده است که تمرکز انتهای این فصل بر روی آنها خواهد بود.

استرپتوکوکوس پایوژنز

استرپتوکوکوس پایوژنز بیماری‌های چرکی و غیر چرکی متنوعی ایجاد می‌کند (کادر ۱-۱۶). اگرچه این ارگانیسم شایع‌ترین عامل فارنژیت باکتریایی (Bacterial Pharyngitis) می‌باشد، بدنامی استرپتوکوکوس پایوژنز، که به طور عمومی باکتری‌های گوشت‌خوار (Flash-eating) نامیده می‌شوند، به دلیل میونکروز (Myonecrosis) تهدید کننده حیات ایجادشونده توسط این ارگانیسم می‌باشد.

فیزیولوژی و ساختار

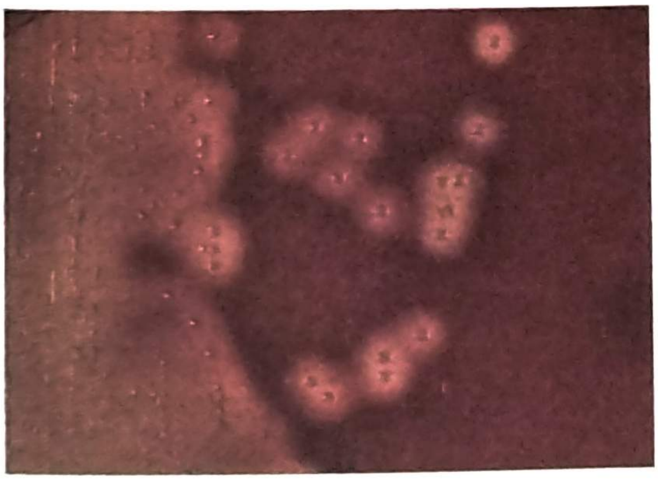
ایزوله‌های استرپتوکوکوس پایوژنز کوکسی‌های کروی مانند با قطر ۱ تا ۲ میکرومتر می‌باشند که بصورت زنجیره‌های کوتاه در نمونه‌های بالینی و زنجیره‌های بلند هنگام رشد در محیط‌های مایع دیده می‌شوند (شکل

۱-۱۶). رشـد آن‌ها بر روی محیط بلاد آگار غنی شـده، مطلوب می‌باشـد، اما اگر محیط حـاوی غلظت بالایی از گلوکز (Glucose) باشـد، رشد آن مهار می‌شود. پس از ۲۴ ساعت انکوباسـیون کلونی‌های سفید ۱ تا ۲ میلی‌متری با نواحی بزرگ بتا همولیز دیده می‌شوند (شکل ۲-۱۶).

ساختار آنتی‌ژنی استرپتوکوکوس پایوژنز مورد مطالعه گسـترده قرار گرفته است. اسـکلت بندی ساختاری اصلی دیواره سـلولی، لایه پپتیدوگلیکان می‌باشـد که از لحاظ ترکیب مشـابه آنچه که در دیگـر باکتری‌های گرم مثبت مشاهده می‌شود، اسـت. درون دیواره سلولی آنتی‌ژن‌های اختصاصی گروه و اختصاصی تیپ قرار دارند. کربوهیدرات اختصاصـی گـروه (Group-specific Carbohydrate) که تقریبا ۱۰ درصـد از وزن خالص سـلول را در بر می‌گیرد (آنتی‌ژن گروه A لانسـفیلد) دایمری از ان-استیل گلوکز آمیـن (N-acetylglucosamine) و رامنوز (Rhamnose) می‌باشـد. از این آنتی‌ژن برای طبقه‌بندی استرپتوکوکوس گروه A و تمایز آن‌ها از دیگر گروه‌های استرپتوکوکوسـی اسـتفاده می‌شـود. پروتئیـن M (M Protein) پروتئیـن اصلی اختصاصی تیـپ (Type-specific Protein) مرتبط با سـویه‌های بیماریزا اسـت. این پروتئین متشـکل از دو زنجیره پلی پپتیدی بوده کـه در یک آلفا هلیکس پیچیده شـده‌اند. پروتئین در غشاء سیتوپلاسـمی لنگر انداخته و تا دیواره سـلول گسترش یافته و از سـطح سلولی بیرون زده اسـت. انتهای کربوکسـیلی در غشـاء سیتوپلاسمی لنگر انداخته و بخشـی از مولکول در دیواره سـلولی بین تمام اسـترپتوکوکوس‌های گروه A (به وسیله توالی اسید آمینه) بسـیار حفظ شده اسـت. انتهای آمینی که به بالای سطح سلول گسترش یافته است مسئول تغییرات آنتی‌ژنی مشاهده شـده در بین سروتیپ‌های خاص پروتئین‌های M می‌باشـد. پروتئین‌های M بـه مولکول‌های کلاس I و II طبقه‌بندی می‌شوند. پروتئین‌های M کلاس I آنتی‌ژن‌های نمایـان شـده (Exposed Antigens) مشـترک دارند، در حالیکـه پروتئین‌های M کلاس II فاقـد آنتی‌ژن‌های به اشتراک گذاشته شده نمایان شده می‌باشند. اگرچه سویه‌ها با هـر دو کلاس آنتی‌ژن می‌تواننـد عفونت‌های چرکی و گلومرولونفریـت ایجاد کنند، امّا فقـط باکتری‌های دارای پروتئین‌های M کلاس I (آنتی‌ژن‌های مشترک نمایان شده [Exposed shared antigens]) می‌توانند تب روماتیسـمی ایجاد کننـد. طبقه‌بندی اپیدمیولوژیکی *اسـترپتوکوکوس پایوژنز* بر اسـاس آنالیـز توالـی ژن *emm* (*emm* gene) که پروتئین‌هـای M را کد می‌کند، انجام می‌شـود. دیگر اجـزاء مهـم در دیواره سـلولی اسـترپتوکوکوس پایوژنز عبارتند از پروتئین‌های سـطحی شبه M (M-like surface proteins)، لیپوتایکوئیک اسـید و پروتئین F. کمپلکسـی متشـکل از ۲۰ ژن که خانواده بزرگ ژن *emm* را تشکیل می‌دهند، پروتئین‌های شـبیه M، همچنیـن پروتئین‌های M و پروتئین‌هـای متصـل شـونده بـه ایمونوگلوبولین (Immunoglobulin (Ig)-binding proteins) را کـد می‌کنند. لیپوتایکوئیک اسـید و پروتئین F از طریق پیوند به فیبرونکتین (Fibronectin) که در سـطح سلول میزبان قرار دارد، اتصال به سلول‌های میزبان را تسهیل می‌نمایند.



شکل ۱-۱۶. رنگ‌آمیزی گرم *استرپتوکوکوس پایوژنز*.



شکل ۲-۱۶. *استرپتوکوکوس پایوژنز* (گروه A)، به طور تیپیک کلونی‌های کوچک با حاشـیه‌ای بزرگ از همولیز نشان می‌دهد.

کادر ۱-۱۶ . بیماری‌های استرپتوکوکوسی و انتروکوکی: خلاصه‌های بالینی

استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)

عفونت‌های چرکی

فارنژیت: حلق قرمز شده و ترشحات معمولا دیده می‌شوند. لنف آدنوپاتی گردنی نیز شایع می‌باشد.

تب سرخ: حساسیت اریتماتوز پراکنده که از سینه آغاز می‌شود و به بغل‌ها گسترش می‌یابد، عارضه‌ای از فارنژیت استرپتوکوکوسی

پیودرما: عفونت پوستی محلی با وزیکول‌هایی که بتدریج به پوستول تبدیل می‌شوند، شواهدی از بیماری سیستمیک دیده نمی‌شود.

باد سرخ: عفونت پوستی موضعی همراه با درد، تورم، بزرگی لنفی و علائم سیستمیک.

سلولیت: عفونت پوست که بافت‌های زیر پوستی را درگیر می‌کند.

فاسیت نکروز دهنده: عفونت عمیق پوستی که ماهیچه‌ها و لایه‌های چربی را تخریب می‌کند.

سندروم شوک سپتیک استرپتوکوکوسی: عفونت سیستمیک چند عضوی شبیه به سندروم شوک سپتیک استافیلوکوکوسی، با این وجود، اغلب بیماران باکتریمی داشته و دارای شواهدی از فاسیت هستند.

دیگر بیماری‌های چرکی: انواعی از عفونت‌های دیگر شناسایی شدند از جمله پورپورال سپسیس، التهاب عروق لنفاوی و پنومونی.

عفونت‌های غیر چرکی

تب روماتیسمی: تغییرات التهابی در قلب (پان کاردیت)، مفاصل (آرترالژی تا آرتریت)، رگ‌های خونی و بافت‌های زیر پوستی.

گلومرولونفریت حاد: تورم حاد گلومرول‌های کلیوی با افزایش فشار خون، خون ادراری، ادم و وجود پروتئین در ادرار.

استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)

بیماری نوزادی اولیه: در فاصله ۷ روز پس از تولد، نوزادان مبتلا علائم پنومونی، مننژیت و سپسیس را نشان می‌دهند.

بیماری نوزادی تاخیری: بیش از یک هفته پس از تولد، نوزادان علائم باکتریمی با مننژیت را نشان می‌دهند.

عفونت در زنان باردار: بیشتر به عنوان اندومتریت پس از زایمان، عفونت‌های زخمی، عفونت‌های مجاری ادراری، باکتریمی و گرفتاری‌های منتشر ممکن است، رخ دهد.

عفونت در دیگر افراد بالغ: شایع‌ترین بیماری‌ها عبارتند از باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های مفصل و استخوان و عفونت‌های بافت نرم و پوست.

دیگر استرپتوکوکوس‌های بتا- همولیتیک

تشکیل آبسه در بافت‌های عمیق: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس.

فارنژیت: مرتبط با استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه، بیماری شبیه به آنچه توسط استرپتوکوکوس پایوژنز ایجاد می‌شود، می‌باشد، می‌تواند پیچیده و همراه با گلومرولونفریت باشد.

استرپتوکوکوس‌های ویریدنس

تشکیل آبسه در بافت عمیق: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس آنژنوسوس.

سپتی سمی در بیماران نوتروپنیک: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس میتیس.

اندوکاردیت تحت حاد: مرتبط با گروه‌های استرپتوکوکوس میتیس و استرپتوکوکوس سالیواریوس.

پوسیدگی دندانی: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس موتانس.

بدخیمی‌های مجرای معدی- روده‌ای: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس بوویس(استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گونه گالولیتیکوس).

مننژیت: مرتبط با استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گروه پاستوریانوس، استرپتوکوکوس سوئیس و گروه استرپتوکوکوس میتیس.

استرپتوکوکوس پنومونیه

پنومونی: شروع حاد با تب و لرز شدید و تب، سرفه همراه با خلط خون آلود، سفتی لوبار.

مننژیت: عفونت شدید که شامل تب، سردرد و سپسیس می‌شود، مرگ و میر بالا و نقص‌های عصبی شدید در نجات‌یافتگان.

باکتریمی: در بیماران مبتلا به مننژیت شایع‌تر از بیماران مبتلا به پنومونی، عفونت گوش میانی یا سینوزیت است. سپسیس حاد در بیماران فاقد طحال.

انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فیسیوم

عفونت مجرای ادراری: دیسوری، چرک در ادرار بیماران بستری در بیمارستان که دارای کتتر ادراری دائمی بوده و دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک‌های سفالوسپورینی وسیع‌الطیف هستند، شایع‌تر می‌باشد.

پریتونیت: تورم و حساسیت شکمی پس از جراحی یا ضربه شکمی، بیماران به طور تیپیک واقعا بیمار هستند، تب‌دار می‌باشند و کشت‌های خون آنها مثبت است، معمولاً یک عفونت چندمیکروبی است.

باکتریمی: با عفونت موضعی یا اندوکاردیت مرتبط است.

اندوکاردیت: عفونت اندوتلیوم یا دریچه‌های قلب، همراه با باکتریمی پایدار، می‌تواند به صورت حاد یا مزمن بروز کند.

برخی گونه‌های *استرپتوکوکوس پایوژنز* دارای یک کپسول اسید هیالورونیکی (Hyaluronic Acid Capsule) خارجی هستند که از لحاظ آنتی‌ژنی از اسید هیالورونیک موجود در بافت‌های همبند پستانداران، غیر قابل تمایز است. از آنجایی که کپسول می‌تواند باکتری‌ها را از حذف فاگوسیتیک محافظت نماید، سویه‌های دارای کپسول به احتمال زیاد مسئول ایجاد عفونت‌های شدید سیستمیک می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

بیماریزایی گروه A استرپتوکوکوس‌ها به وسیله توانایی باکتری‌ها برای فرار از اپسونیزه شدن و فاگوسیتوز، چسبیدن و تهاجم به سلول‌های میزبان و تولید طیف وسیعی از آنزیم‌ها و توکسین‌ها تعیین می‌شود.

بر هم کنش‌های اولیه میزبان-انگل

استرپتوکوکوس پایوژنز مکانیسم‌های چندگانه‌ای برای فرار از اپسونیزه شدن و فاگوسیتوز بکار می‌گیرد. کپسول اسید هیالورونیکی یک ایمونوژن ضعیف می‌باشد و با فاگوسیتوز مداخله می‌کند. پروتئین‌های M همچنین از طریق مهار اتصال جزء C3b کمپلمان که یک واسطه مهم فاگوسیتوز می‌باشد، با فاگوسیتوز تداخل می‌نمایند. همچنین C3b ممکن است به وسیله فاکتور H که به سطح سلول پروتئین M متصل می‌گردد، تجزیه شود. پروتئین‌های شبه M (M-like proteins) از نظر ساختاری شبیه پروتئین‌های M هستند و تحت کنترل تنظیمی یکسانی می‌باشند. این پروتئین‌ها به وسیله اتصال به بخش Fc آنتی‌بادی‌ها یا فیبرونکتین، فعال شدن کمپلمان از طریق مسیر آلترناتیو را مهار و میزان C3b متصل را کاهش می‌دهند و بدین شیوه با فاگوسیتوز تداخل می‌نمایند. در نهایت تمام سویه استرپتوکوکوس پایوژنز دارای C5a پپتیداز (C5a Peptidase) بر روی سطح خود می‌باشند. این سرین پروتئاز (Serine Protease) C5a را که یک جذب کننده شیمیایی نوتروفیل‌ها و فاگوسیت‌های تک هسته‌ای می‌باشد، غیرفعال نموده و باکتری‌ها را از پاکسازی اولیه از بافت‌های عفونی، محافظت می‌نماید.

آنتی‌ژن‌های باکتریایی مختلف بسیاری شناسایی شده‌اند که چسبندگی به سلول‌های میزبان را تسهیل می‌کند که مهمترین آن‌ها اسید لیپوتایکوئیک (Lipoteichoic Acid)، پروتئین‌های M (M Proteins) و پروتئین F (F Protein) می‌باشند. چسبندگی اولیه شامل یک واکنش ضعیف بین اسید لیپوتایکوئیک و جایگاه‌های اتصالی اسید چرب روی فیبرونکتین (Fibronectin) و سلول‌های اپی‌تلیال (Epithelial Cells) می‌باشد. چسبندگی بعدی شامل پروتئین M، پروتئین F و دیگر ادهسین‌ها (چسبنده‌ها) که با گیرنده‌های اختصاصی سلول میزبان واکنش می‌دهند، می‌باشد.

استرپتوکوکوس پایوژنز می‌تواند به درون سلول‌های اپی‌تلیال تهاجم کند این پروسه توسط پروتئین M و پروتئین F و دیگر آنتی‌ژن‌های باکتریایی واسطه گری می‌شود. اعتقاد بر این است این ورود برای حفظ عفونت‌های پایدار (مثلا فارنژیت استرپتوکوکوسی عود کننده) و تهاجم به بافت‌های عمقی حائز اهمیت است.

توکسین‌ها و آنزیم‌ها

اگزوتوکسین‌های تب زای استرپتوکوکوسی (Streptococcal Pyrogenic Exotoxins (Spe))، که در ابتدا توکسین‌های اریتروژنیک (Erythrogenic Toxins) نامیده می‌شدند، توسط سویه‌های لیزوژنیک (Lysogenic) استرپتوکوکوسی تولید می‌شوند و شبیه به توکسین تولید شده توسط *کورینه باکتریوم دیفتریه* می‌باشند. چهار توکسین (SpeA، SpeB، SpeC و SpeF) حساس به حرارت (Heat-labile) و از نظر ایمونولوژیکی متمایز در استرپتوکوکوس پایوژنز و در سویه‌های نادری از گروه‌های استرپتوکوکوسی C و G شرح داده شده‌اند. این توکسین‌ها به عنوان سوپر آنتی‌ژن‌ها (Superantigenes) عمل نموده و با ماکروفاژها و سلول‌های T کمکی واکنش نشان می‌دهند و سایتوکاین‌های پیش التهابی آزاد می‌کنند. اعتقاد بر این است که این خانواده از اگزوتوکسین‌ها مسئول تظاهرات بالینی بیماری‌های استرپتوکوکوسی شدید از جمله فاسیت نکروز دهنده (Necrotizing Fasciitis) و سندروم شوک سپتیک استرپتوکوکوسی (Streptococcal Toxic Shock Syndrome) و همچنین راش مشاهده شونده در بیماران مبتلا به تب سرخ (Scarlet Fever)، می‌باشند. اینکه راش ناشی از اثر مستقیم توکسین بر روی بستر مویرگی بوده

یا به احتمال بیشتر واکنش‌های افزایش حساسیت ثانویه می‌باشد، نامشخص است.

استرپتولیزین S (Streptolysin S) یک همولیزین متصل به سلول، غیر ایمونوژن (Nonimmunogenic)، پایدار در برابر اکسیژن (Oxygen–stable) می‌باشد که می‌تواند اریتروسیت‌ها، لوکوسیت‌ها و پلاکت‌ها را لیز نماید. همچنین می‌تواند آزاد شدن محتویات لیزوزومی را پس از فاگوسیته شدن، تحریک کرده و منجر به مرگ سلول فاگوسیت کننده شود. استرپتولیزین S در حضور سرم (S نشان‌دهنده آن است که مقاوم به سرم (Serum Stable) می‌باشد) تولید می‌شود و مسئول همولیز بتا خاص مشاهده شونده بر روی محیط‌های بلاد آگار می‌باشد.

استرپتولیزین O (Streptolysin O) یک همولیزین حساس در برابر اکسیژن (Oxygen–labile) است که قادر به لیز کردن اریتروسیت‌ها، لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های کشت داده شده می‌باشد. این همولیزین از لحاظ آنتی‌ژنی به توکسین‌های حساس در برابر اکسیژن تولید شده توسط *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *کلستریدیوم تتانی*، *کلستریدیوم پرفرنجنس*، *باسیلوس سرئوس* و *لیستریا مونوسایتوژنز* مرتبط می‌باشد. به آسانی علیه استرپتولیزین O آنتی‌بادی‌ها (آنتی‌بادی‌های ضد استرپتولیزین O [ASO]) ترشح می‌شوند که این خصلتی است که آن را از استرپتولیزین S متمایز می‌کند و برای اثبات عفونت اخیر استرپتوکوکوسی گروه A (تست ASO [ASO test]) مفید می‌باشد. استرپتولیزین O توسط کلسترول (Cholesterol) موجود در لیپیدهای پوستی به صورت غیر قابل بازگشت مهار می‌شود، بنابراین بیماران مبتلا به عفونت‌های پوستی، آنتی‌بادی‌های ASO تولید نمی‌کنند.

حداقل دو فرم **استرپتوکیناز (A، B)** توصیف شده است. این آنزیم‌ها پلاسمینوژن را شکسته، پلاسمین پروتئاز آزاد می‌شود که فیبرین و فیبرینوژن را می‌شکنند و منجر به لیز لخته‌ها و ذخیره‌های فیبرین می‌شود. بنابراین این آنزیم‌ها می‌توانند لخته‌های خون و ذخیره‌های فیبرین را تجزیه کنند و سبب گسترش سریع *استرپتوکوکوس پایوژنز* در بافت‌های عفونی شوند. آنتی‌بادی‌های ترشح شده بر علیه این آنزیم‌ها (آنتی‌بادی‌های آنتی استرپتوکیناز [anti-streptokinase Antibodies]) نشانه مفیدی برای عفونت می‌باشند.

چهار دی اکسی ریبونوکلئاز (Deoxyribonucleases) (DNaseهای A تا D) متمایز از لحاظ ایمونولوژیکی شناسایی شده‌اند. این آنزیم‌ها سایتولیتیک نیستند اما قادر به دپلیمریزه کردن دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) آزاد موجود در چرک می‌باشند. این روند ویسکوزیته مواد آبسه را کاهش داده و گسترش ارگانیسم‌ها را تسهیل می‌کند. آنتی‌بادی‌های تولید شده بر علیه DNase B یک مارکر مهم برای عفونت‌های استرپتوکوکوس پایوژنز (تست anti-DNase B) خصوصا در بیماران مبتلا به عفونت‌های پوستی، می‌باشند، زیرا در تولید آنتی‌بادی علیه استرپتولیزین O ناقص عمل می‌کنند (متن قبلی را ببینید).

اپیدمیولوژی

مراکز کنترل و پیشگیری بیماری تخمین زده است که سالانه حداقل ۱۰ میلیون مورد بیماری غیر تهاجمی رخ می‌دهد که از این میان پیودرم و فارنژیت شایع‌ترین عفونت‌ها هستند یا در حدود ۱۵ درصد همه بیماران مبتلا به فارنژیت دارای عفونت ناشی از استرپتوکوک پایوژنز هستند (تقریباً همه عفونت‌های دیگر توسط ویروس‌ها ایجاد می‌شوند). تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به پیودرما (زردزخم) دارای عفونت استرپتوکوکوس پایوژنز هستند. درحالیکه مابقی این افراد با استافیلوکوس اورئوس عفونی شده‌اند.

استرپتوکوکوس گروه A می‌تواند اوروفارنکس کودکان سالم و بالغین جوان را، بدون وجود بیماری بالینی، کلونیزه نماید. با این وجود، ایزوله کردن *استرپتوکوکوس پایوژنز* در بیمار مبتلا به فارنژیت معمولا دارای اهمیت است. کلونیزاسیون بدون علامت با *استرپتوکوکوس پایوژنز* گذرا می‌باشد و بوسیله توانایی شخص در ایجاد ایمنی اختصاصی نسبت به پروتئین M سویه کلونیزه کننده و همچنین حضور ارگانیسم‌های رقیب موجود در اوروفارنکس تنظیم می‌شود. بیماران درمان نشده آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین M باکتریایی اختصاصی تولید می‌کنند که منجر به ایمنی طولانی مدت می‌شود، با این وجود، این پاسخ آنتی‌بادی در بیماران درمان شده از بین می‌رود.

به طور کلی، بیماری *استرپتوکوکوس پایوژنز* توسط سویه‌هایی اخیرا کسب شده ایجاد می‌شود که می‌توانند عفونتی را در فارنکس یا پوست، قبل از تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی یا قبل از تکثیر ارگانیسم‌های رقیب، ایجاد کنند. فارنژیت ایجاد شونده توسط *استرپتوکوکوس پایوژنز* عمدتا یک بیماری مربوط به کودکان بین ۵ تا ۱۵ سال می‌باشد، اما نوزادان و بالغین نیز حساس می‌باشند. پاتوژن از شخص به شخص از طریق قطرات تنفسی، گسترش می‌یابد. ازدحام از قبیل در کلاس درس و مهد کودک احتمال گسترش ارگانیسم را، خصوصا در طول ماه‌های زمستان بالا می‌برد. عفونت‌های بافت نرم (یعنی پیودرم، باد سرخ، سلولیت، فاسیت) معمولا پس از کلونیزاسیون پوستی با استرپتوکوکوس گروه A ایجاد می‌شوند که پس از آن ارگانیسم‌ها از طریق شکاف در پوست به بافت‌های سطحی یا عمقی وارد می‌شوند.

بیماری‌های بالینی

بیماری استرپتوکوکوسی چرکی

فارنژیت

فارنژیت (Pharyngitis) معمولا ۲ تا ۴ روز پس از برخورد با پاتوژن گسترش می‌یابد و با یک شروع ناگهانی گلو درد، تب، بیحالی و سردرد همراه است. ناحیه خلفی حلق ظاهری اریتماتوز همراه با اگزودا دارد و لنفادنوپاتی گردنی می‌تواند برجسته باشد. علی‌رغم این نشانه‌ها و علائم بالینی، تمایز فارنژیت استرپتوکوکوسی و فارنژیت ویروسی دشوار است. تشخیص صحیح بیماری تنها با تست‌های آزمایشگاهی اختصاصی امکان‌پذیر می‌باشد.

تب سرخ (Scarlet Fever) یا مخملک یک عارضه مرتبط با فارنژیت استرپتوکوکوسی می‌باشد که معمولا هنگامی رخ می‌دهد که سویه ایجاد کننده عفونت توسط یک باکتریوفاژ معتدل (Temperate Becteriophage) که تولید اگزوتوکسین تب زا (Pyrogenic Exotoxin) را واسطه‌گری می‌کند، لیزوژن می‌شود. در طی ۱ تا ۲ روز پس از آغاز علائم بالینی فارنژیت، راش اریتماتوز منتشر بر روی قسمت فوقانی سینه ظاهر می‌شود و سپس به قسمت‌های انتهایی گسترش پیدا می‌کند. ناحیه اطراف دهان معمولا فاقد راش است (حلقه بی‌رنگ [Circumoral Pallor])، کف دست‌ها و پاها نیز همین طور است. در ابتدا پوشش سفید مایل به زردی سطح زبان را می‌پوشاند و سپس کنده می‌شود و سطح قرمز و آسیب‌دیده زیرین آشکار می‌گردد (زبان توت فرنگی [Strawberry Tongue]). راش که هنگام فشار دادن رنگ پریده می‌شود، روی شکم و نواحی چین دار پوست بهتر دیده می‌شود (خطوط پاستیا [Pastia Lines]). راش پس از گذشت ۵ تا ۷ روز برطرف می‌شود و بدنبال آن پوسته‌ریزی لایه سطحی پوست اتفاق می‌افتد. عوارض چرکی ناشی از فارنژیت استرپتوکوکوسی (نظیر آبسه‌های اطراف لوزه‌ای و پشت حلقی) از زمان ظهور درمان ضدمیکروبی، نادر شده‌اند.

پیودرم

پیودرم (زرد زخم (Impetigo)) یک عفونت محدود چرکی (*pyo*) پوست (*derma*) می‌باشد که عمدتا نواحی باز پوست (یعنی صورت، بازوها و پاها) را درگیر می‌کند. هنگامی که پوست پس از تماس مستقیم با یک فرد یا وسایل آلوده با استرپتوکوکوس پایوژنز کلونیزه می‌گردد، بیماری شروع می‌شود. ارگانیسم از طریق یک شکاف در پوست (مثلا خراش، نیش حشرات) به درون بافت‌های زیر جلدی وارد می‌شود. وزیکول‌ها توسعه یافته و به پوستول‌ها تبدیل می‌شوند (وزیکول‌های پر از چرک) و سپس پاره شده و پوسته پوسته می‌شوند. غدد لنفاوی ناحیه‌ای می‌توانند بزرگ شده، اما علائم سیستمیک عفونت (مانند تب، سپسیس، درگیری دیگر ارگان‌ها) غیر شایع است. گسترش پوستی ثانویه عفونت که توسط خراشیدن ایجاد می‌شود، متداول است.

پیودرم اصولا در طی ماه‌های گرم و مرطوب در بچه‌های با بهداشت فردی پایین دیده می‌شود. اگرچه *استرپتوکوکوس پایوژنز* مسئول بیشتر عفونت‌های پوستی استرپتوکوکوسی است، امّا استرپتوکوکوس گروه C و G نیز ممکن است عفونت ایجاد کنند. در زخم‌ها معمولا *استافیلوکوکوس اورئوس* نیز دیده می‌شود. سویه‌های استرپتوکوکوسی که عفونت پوستی ایجاد می‌کنند از آن‌هایی که فارنژیت ایجاد می‌نمایند، متفاوت هستند، اگرچه سروتیپ‌های مرتبط با پیودرم می‌توانند حلق را کلونیزه نموده و یک حالت ناقل بودن پایدار، ایجاد کنند.



شکل ۳-۱۶. مرحله حاد باد سرخ پا. به اریتما در ناحیه درگیر شده و تشکیل bullae توجه کنید.

باد سرخ (Erysipelas)

اریزیپلاس (*erythros* به معنی قرمز، *pella* به معنی پوست) یا باد سرخ یک عفونت حاد پوستی است. بیماران درد موضعی، التهاب (اریتما، گرمی)، بزرگی غدد لنفاوی و علائم سیستمیک (لرز، تب، لوکوسیتوز) را تجربه می‌کنند. ناحیه درگیر شده پوست معمولا برآمده است و به طور واضح از نواحی سالم پوست متمایز است (شکل ۳-۱۶). باد سرخ اغلب در بچه‌ها و بالغین مسن‌تر رخ می‌دهد و از نظر تاریخی روی صورت اتفاق افتاده اما اکنون بر روی پاها شایع‌تر است و معمولا با عفونت‌های مجرای تنفسی یا پوستی ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز همراه می‌باشد (در موارد کمتری توسط استرپتوکوکوس‌های گروه G یا C ایجاد می‌گردد).

سلولیت

برخلاف باد سرخ، سلولیت (Cellulitis) معمولا بافت‌های زیر جلدی عمقی‌تر و پوست را درگیر می‌کند و تمایز بین پوست عفونی شده و غیر عفونی آشکار نیست. همانند باد سرخ، التهاب موضعی و علائم سیستمیک مشاهده می‌شوند. شناسایی دقیق ارگانیسم ایجاد کننده بیماری ضروری است، زیرا ارگانیسم‌های مختلف بسیاری می‌توانند سلولیت ایجاد کنند.

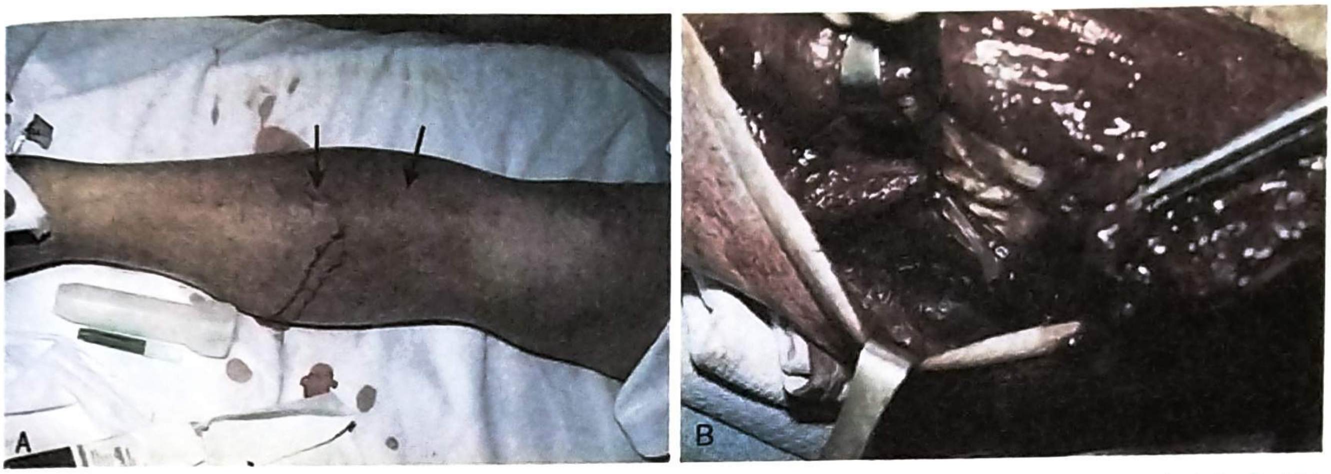
فاسیت نکروز دهنده

فاسیت نکروز دهنده (Necrotizing Fasciitis) (*گانگرن استرپتوکوکوسی*(Streptococcal Gangrene) نیز نامیده می‌شود) عفونتی است که در عمق بافت‌های زیر جلدی رخ داده، در طول صفحه عضلانی گسترش می‌یابد و توسط تخریب گسترده عضله و چربی مشخص می‌شود (شکل ۴-۱۶). ارگانیسم (در رسانه‌های خبری از آن به عنوان باکتری گوشت خوار (Flesh Eating Bacteria) یاد می‌شود) از طریق یک شکاف در پوست (مانند برش کوچک یا تروما، عفونت ویروسی وزیکولار، سوختگی، جراحی) وارد می‌شود. در ابتدا علائمی از سلولیت دیده می‌شود که پس از آن تاول و گانگرن (نکروز بافتی مرتبط با جریان خون مسدود شده) تشکیل شده و علائم سیستمیک گسترش می‌یابند. توکسیسیته، نقص چندارگانی و مرگ از نشانه‌های این بیماری می‌باشند، بنابراین مداخله پزشکی سریع برای نجات بیمار ضروری است. برخلاف سلولیت که می‌تواند با درمان آنتی بیوتیکی رفع شود، فاسیت را باید بصورت تهاجمی با برداشت بافت عفونی شده بوسیله جراحی، درمان کرد.

سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی

اگرچه شیوع بیماری استرپتوکوکوس پایوژنز شدید پس از کشف آنتی بیوتیک‌ها به طور پیوسته کاهش یافت، امّا این روند شدیدا در اواخر دهه ۱۹۸۰، زمانی که عفونت‌هایی با توکسوسیته چند سیستمی مشخص شده و گزارش گردید، تغییر کرد (مورد بالینی ۱-۱۶). بیمارانی با این سندروم در ابتدا علائم التهاب بافت نرم در محل عفونت، درد و علائم غیر اختصاصی از قبیل تب و لرز، بیحالی، تهوع، استفراغ و اسهال را تجربه می‌کنند. درد افزایش یافته و بیماری به سمت شوک و نقص عضو (مانند کلیه، ریه‌ها، کبد و قلب)، یعنی علائمی مشابه سندروم شوک توکسیک استافیلوکوکوسی، پیشرفت می‌نماید. با این وجود، برخلاف بیماری استافیلوکوکوسی، بیشتر بیماران مبتلا به بیماری استرپتوکوکوسی دارای باکتریمی هستند و بسیاری دارای فاسیت نکروز دهنده می‌باشند.

اگرچه افراد در هر گروه سنی مستعد سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی (Streptococcal Toxin Shock Syndrome) می‌باشند، بیمارانی با شرایط خاص از قبیل



شکل ۴-۱۶. فاسیت نکروز دهنده ایجاد شده توسط استرپتوکوکوس پایوژنز. بیمار سابقه ۳ روز بی‌حالی، میالژی منتشر و تب خفیف داشت. در عرض ۳ ساعت درد افزایش یافت و محل آن در ساق پا بود. A، توجه کنید به دو تاول کوچک و بنفش (فلش‌ها) روی ساق پا، B، فاسیت نکروز دهنده گسترده هنگام جستجو بوسیله جراحی مشاهده شد. بیمار علی رغم درمان شدید جراحی و تدبیر پزشکی فوت کرد.

افراد مبتلا به عفونت ویروس نقص سیستم ایمنی انسان (HIV)، سرطان، دیابت ملیتوس، بیماری قلبی یا ریوی و عفونت ویروس واریسلا-زوستر و همچنین مصرف

مورد بالینی ۱-۱۶ . سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی

سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی عفونتی ترسناک و مرگبار است. بیماری که توسط Cone و همکاران گزارش شده بود، شرح داده می‌شود. بیمار مردی ۴۶ ساله بود که ساعدش توسط سگ گله آلمانی خودش خراش برداشته بود و سپس هنگامی که روز بعد در حال کار کردن بود زخم دوباره باز شد. شب بعد دچار تب خفیف، لرز، کمر درد و میالژی گشت. هنگامی که به بخش اورژانس محلی مراجعه کرد، اریتمای اندک و یک ترشحات سرمی رقیق در محل زخم دیده شد. کشت‌ها از خون و زخم جمع‌آوری شد و آنتی بیوتیک‌های درون وریدی آغاز شد. در عرض ۱۰ ساعت، بیمار گیج و دچار کاهش فشار خون شد و به ICU منتقل شد. به دلیل اینکه اریتما روی زخم پخش شده بود و تاول متعدد روی سطح زخم تشکیل شده بود، بیمار به اتاق عمل منتقل شد و مایعی زرد رنگ از بافت‌های ماهیچه تخلیه شد. در کشت تهیه شده از محل جراحی و همچنین کشت‌های اولیه خون و زخم، استرپتوکوکوس پایوژنز رشد کرد. در دبرید جراحی، حال بیمار وخیم‌تر شد و دچار عملکرد غیر عادی کبد، نقص کلیوی، مشکل تنفسی و ناهنجاری‌های قلبی شد. بیمار دچار کاهش فشار خون مداوم شد و سه روز پس از مراجعه به بیمارستان فوت کرد. پیشرفت برق آسای این بیماری و نقص چند عضوی، نیاز به مداخله پزشکی شدید را تشدید می‌کند.

کنندگان مواد مخدر درون وریدی و الکلی‌ها بیشتر در معرض خطر می‌باشند. سویه‌های *استرپتوکوکوس پایوژنز* مسئول این سندروم با سویه‌های ایجاد کننده فارنژیت در این نکته متفاوت می‌باشند که بیشتر قبلی‌ها (یعنی سویه‌های مرتبط با سندروم شوک سمی) سروتایپ‌های M ۱ یا ۳ (M serotypes 1 or 3) هستند و بسیاری از آن‌ها دارای کپسول‌های اسید هیالورونیکی موکوپلی‌ساکاریدی (سویه‌های موکوئیدی) برجسته می‌باشند. هم چنین تولید اگزوتوکسین‌های تب زا، بویژه SpeA و SpeC، یک مشخصه برجسته این ارگانیسم‌ها است.

دیگر بیماری‌های چرکی

استرپتوکوکوس پایوژنز با عفونت‌های چرکی مختلف دیگری شامل سپسیس پس از زایمان، لنفانژیت و پنومونی مرتبط می‌باشد. اگرچه این عفونت‌ها هنوز دیده می‌شوند، اما پس از ظهور آنتی بیوتیک درمانی، کمتر شایع هستند.

باکتریمی

استرپتوکوکوس پایوژنز یکی از متداول‌ترین استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک جدا شده در کشت‌های خون می‌باشد. بیماران مبتلا به عفونت‌های موضعی (مانند پیودرم، فارنژیت و باد سرخ) به ندرت دچار باکتریمی می‌شوند امّا کشت‌های خون در بیشتر بیماران مبتلا به فاسیت نکروز دهنده یا سندروم شوک توکسیک مثبت می‌باشند. میزان

مرگ و میر در این گروه بیماران در کشورهای با منابع پزشکی مطلوب به ۴۰ درصد می‌رسد و درکشورهایی که منابع محدودی دارند این میزان خیلی بالاتر است.

بیماری استرپتوکوکوسی غیر چرکی

تب روماتیسمی

تب روماتیسمی (Rheumatic Fever) یک عارضه غیر چرکی مرتبط با فارنژیت ناشی از *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌باشد. بوسیله تغییرات التهابی درگیر کننده قلب، مفاصل، عروق خونی و بافت‌های زیر پوستی مشخص می‌شود. درگیری قلب بصورت پان کاردیت بروز می‌کند (پری کاردیت، میو کاردیت، اندوکاردیت) و اغلب مرتبط با نودول‌های زیر جلدی می‌باشد. آسیب مزمن پیش رونده دریچه‌های قلب ممکن است رخ دهد. تظاهرات مفصلی می‌تواند طیفی از آرترالژی، آرتریت واضح با درگیری چندین مفصل با الگویی مهاجرتی (یعنی درگیری از یک مفصل به مفصلی دیگر منتقل می‌شود) باشد.

شیوع تب روماتیسمی در آمریکا از یک افزایش بیش از ۱۰۰۰۰ مورد گزارش شده در سال ۱۹۶۱ تا ۱۱۲ مورد گزارش شده در سال ۱۹۹۴، کاهش یافته است (سال ۱۹۹۴ آخرین سال گزارش اجباری بود). بر عکس، بیماری در کشورهای در حال توسعه بسیار شایع‌تر است و تخمین زده می‌شود ۱۰۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ هزار کودک در سال باشد. تیپ‌های خاص کلاس I پروتئین M (مانند تیپ‌های ۱، ۳، ۵، ۶ و ۱۸) با ناحیه آنتی‌ژنی اشتراک گذاشته شده نمایان شده مسئول تب روماتیسمی می‌باشند. علاوه بر این، تب روماتیسمی با فارنژیت استرپتوکوکوسی مرتبط می‌باشد و نه عفونت‌های استرپتوکوکوسی پوستی. همانگونه که انتظار می‌رود، ویژگی‌های اپیدمیولوژیک بیماری همانند فارنژیت استرپتوکوکوسی می‌باشد. در کودکان سن مدرسه شایع‌تر است و هیچ تفاوتی بین جنس مونث و مذکر نیست و معمولا در طی ماههای سردتر زمستان یا پاییز رخ می‌دهد. بیماری اغلب در بیمارانی با فارنژیت استرپتوکوکوسی شدید رخ می‌دهد، با این وجود، یک سوم بیماران دارای عفونت بدون علامت یا خفیف می‌باشند. سویه‌های روماتوژنیک (Rheumatogenic Strains) در تمام بیماران مبتلا به فارنژیت پاسخ آنتی‌بادی شدیدی را القاء می‌کنند. اگر پیشگیری آنتی بیوتیکی استفاده نشود تب روماتیسمی می‌تواند با عفونت استرپتوکوکوسی بعدی عود نماید. با گذشت زمان خطر عود بیماری کاهش می‌یابد.

از آنجایی که تست تشخیصی خاصی نمی‌تواند بیماران مبتلا به تب روماتیسمی را شناسایی نماید، تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی و شواهد مستند از بیماری اخیر عفونت *استرپتوکوکوس پایوژنز* از قبیل (۱) مثبت شدن کشت گلو یا تست بر پایه اسید نوکلئیک اختصاصی، (۲) شناسایی آنتی‌ژن گروه A در سوآپ گلو، و (۳) افزایش آنتی‌بادی‌های آنتی ASO، آنتی DNase B یا آنتی هیالورونیداز، صورت می‌گیرد. عدم وجود یک تیتر آنتی‌بادی افزایش یافته یا در حال افزایش، گواهی قوی بر رد تب روماتیسمی می‌باشد.

گلومرولونفریت حاد

دومین عارضه غیر چرکی بیماری استرپتوکوکوسی، گلومرولونفریت (Glomerulonephritis) می‌باشد، که بوسیله التهاب حاد گلومرل‌های کلیوی همراه با ادم، کاهش فشار خون، خون ادراری و پروتئینوری مشخص می‌شود. سویه‌های نفریتوژنیک (Nephritogenic Strains) خاصی از استرپتوکوکوس گروه A با این بیماری مرتبط می‌باشند. برخلاف تب روماتیسمی، گلومرولونفریت یک نتیجه حاصله از هر دو عفونت‌های استرپتوکوکوسی پیودرمی و فارنژیال می‌باشد، اما، سروتیپ‌های M نفروژنیک (Nephrogenic M Serotypes) برای دو بیماری اولیه متفاوت می‌باشند. خصوصیات اپیدمیولوژیکی این بیماری شبیه عفونت استرپتوکوکوسی اولیه می‌باشند. تشخیص بیماری بر اساس تظاهر بالینی و یافتن شواهدی از عفونت اخیر *استرپتوکوکوس پایوژنز* صورت می‌گیرد. بیماران کم سن عموما یک بهبودی بدون عوارض را دارند، اما پیش آگهی بلند مدت برای بزرگسالان نامشخص است. از دست دادن غیر قابل برگشت عملکرد کلیه، در بالغین مشاهده شده است.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

رنگ‌آمیزی گرم از نمونه‌های بافت عفونی برای تشخیص اولیه سریع عفونت‌های بافت نرم یا پیودرم ناشی از *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. از آنجایی که استرپتوکوکوس‌ها در رنگ‌آمیزی‌های گرم پوست

غیرعفونی مشاهده نمی‌شوند، یافتن کوکسی‌های بصورت جفت یا زنجیره‌ای همراه با لوکوسیت‌ها، حائز اهمیت است. برعکس، بسیاری از گونه‌های استرپتوکوکوس‌ها بخشی از فلور نرمال اوروفارنژیال می‌باشند و بنابراین حضور آن‌ها در نمونه‌های تنفسی گرفته شده از یک بیمار مبتلا به فارنژیت، ارزش تشخیصی ندارد.

شناسایی آنتی‌ژن

تست‌های ایمونولوژیک متنوعی با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی که با کربوهیدرات اختصاصی گروه در دیواره سلولی باکتریای واکنش می‌دهند، می‌توانند جهت تشخیص استرپتوکوکوس گروه A به طور مستقیم در سواپ‌های گلو مورد استفاده قرار گیرند. این تست‌ها سریع، ارزان و اختصاصی می‌باشند. تست‌های آنتی‌ژنی برای بیماری‌های پوستی یا غیر چرکی استفاده نمی‌شوند.

آزمایشات بر پایه نوکلئیک اسید

آزمایش تجاری پروب اسید نوکلئیک و آزمایش‌های تکثیر اسید نوکلئیک برای تشخیص *استرپتوکوکوس پایوژنز* در نمونه‌های فارنژیال در دسترس هستند. حساسیت آزمایش‌های پروب کمتر از کشت می‌باشد، اما حساسیت آزمایش‌های تکثیر همانند کشت است و در جایی که در دسترس باشند تست انتخابی می‌باشند.

کشت

علی‌رغم مشکل بودن گرفتن نمونه‌های سواپ گلو از کودکان، نمونه‌ها باید از پشت اوروفارنکس (مثلا لوزه‌ها) گرفته شود. باکتری‌های کمتری در نواحی پیشین دهان حضور دارند و دهان (خصوصا بزاق) با باکتری‌هایی کلونیزه شده که رشد *استرپتوکوکوس پایوژنز* را مهار می‌کنند، بنابراین آلودگی هر چند جزئی نمونه جمع‌آوری شده ممکن است رشد استرپتوکوکوس پایوژنز را محو یا مهار کند. جداسازی *استرپتوکوکوس پایوژنز* از بیماران مبتلا به زرد زخم مشکل نیست. لایه سخت رویی زخم برآمده است و از مواد چرکی و پایه زخم کشت انجام می‌شود. نمونه‌های کشت را نمی‌توان از تاول‌های چرکی باز ترشح دار تهیه کرد زیرا ممکن است با استافیلوکوکوس‌ها سوپر اینفکته شده باشد. ارگانیسم‌ها به آسانی از کشت‌های بافت‌ها و خون گرفته شده از بیماران مبتلا به فاسیت نکروز دهنده به دست می‌آیند، با این وجود، ارگانیسم‌های نسبتا اندکی در پوست بیماران مبتلا به باد سرخ یا سلولیت وجود دارند. همانگونه که قبلا بحث شد استرپتوکوکوس‌ها نیازهای رشد سخت گیرانه‌ای دارند و رشد استرپتوکوکوس پایوژنز روی پلیت‌ها ممکن است کند باشد بنابراین قبل از اینکه کشت منفی در نظر گرفته شود، انکوباسیون طولانی مدت (۲ تا ۳ روز) باید انجام شود.

شناسایی

استرپتوکوکوس‌های گروه A به طور قطعی از طریق اثبات کربوهیدرات اختصاصی گروه، تکنیکی که به طور معمول با یک ایمونواسی سریع یا تست تکثیر اسیدنوکلئیک انجام می‌شود. این به طور معمول برای تشخیص عفونت استرپتوکوک پایوژنز کافی است با این وجود افتراق استرپتوکوک پایوژنز از سایر گونه‌های استرپتوکوکی با آنتی‌ژن A اختصاصی گروه را می‌توان به وسیله حساسیت این باکتری به باسیتراسین (تست شبانه) یا شناسایی وجود آنزیم L-پیرولیدونیل آریل آمیداز (L-pyrrolidonyl Arylamidase [PYR]) (یک تست ۵ دقیقه‌ای) انجام داد. استرپتوکوکوس پایوژنز تنها گونه استرپتوکوکی است که این تست‌ها در آن مثبت هستند.

شناسایی آنتی‌بادی

بیماران مبتلا به بیماری ناشی *استرپتوکوکوس پایوژنز* علیه آنزیم‌های استرپتوکوکسی خاص آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کنند. اگرچه آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه پروتئین M برای حفظ ایمنی حائز اهمیت می‌باشند، این نوع آنتی‌بادی‌های اختصاصی تیپ در روند بالینی بیماری دیر ظاهر می‌شوند و بنابراین برای تشخیص مفید نمی‌باشند. برعکس، اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها بر علیه استرپتولیزین O (تست ASO) برای تایید تب روماتیسمی یا گلومرولونفریت حاد که نتیجه یک عفونت حلقی استرپتوکوکسی اخیر می‌باشد، مفید است. این آنتی‌بادی‌ها ۳ تا ۴ هفته پس از مواجهه اولیه با ارگانیسم ظاهر می‌شوند و سپس ادامه پیدا می‌کنند. در بیماران مبتلا به پیودرم استرپتوکوکسی تیتر ASO افزایش یافته مشاهده نمی‌شود (همانگونه که

قبلا بحث شد). تولید آنتی‌بادی‌ها بر علیه دیگر آنزیم‌های استرپتوکوکوسی بویژه DNase B در بیماران مبتلا به پیودرم استرپتوکوکوسی یا فارنژیت مشاهده شده است. تست آنتی DNase B باید زمانی که بیمار مشکوک به گلومرولونفریت استرپتوکوکوسی است، انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

استرپتوکوکوس پایوژنز نسبت به پنی‌سیلین (Penicillin) بسیار حساس می‌باشد، بنابراین پنی‌سیلین V خوراکی یا آموکسی‌سیلین می‌توانند جهت درمان فارنژیت استرپتوکوکوسی مورد استفاده قرار گیرند. برای بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی دارند ممکن است یک سفالوسپورین خوراکی یا ماکرولید استفاده شود. استفاده ترکیبی از پنی‌سیلین داخل وریدی به همراه یک آنتی‌بیوتیک مهارکننده سنتز پروتئین (مثلاً کلیندامایسین) برای عفونت‌های سیستمیک شدید، توصیه می‌شود. مقاومت یا پاسخ بالینی ضعیف، کارآمدی تتراسایکلین‌ها و سولفانامیدها را محدود کرده است و مقاومت در برابر اریترومایسین و ماکرولیدهای جدیدتر (مانند آزیترومایسین و کلاریترومایسین) در حال افزایش است. تخلیه و دبریدمان جراحی تهاجمی باید سریعا در بیماران مبتلا به عفونت‌های وخیم بافت نرم، آغاز شود.

انتقال اوروفارنژیالی مداوم *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌تواند پس از درمان کامل رخ دهد. دلیل آن می‌تواند پیگیری ضعیف دوره درمانی، عفونت مجدد با گونه‌ای جدید یا انتقال پایدار در کانون دور افتاده باشد. از آنجایی که مقاومت در برابر پنی‌سیلین در بیمارانی با انتقال اوروفارنژیال مشاهده نشده است، پنی‌سیلین می‌تواند برای یک دوره درمانی اضافی مورد استفاده قرار گیرد. اگر انتقال همچنان ادامه یابد، درمان مجدد انجام نمی‌شود زیرا درمان آنتی‌بیوتیکی طولانی مدت می‌تواند فلور باکتریایی نرمال را مختل کند. درمان آنتی بیوتیکی در بیماران مبتلا به فارنژیت بهبودی علائم را سرعت می‌بخشد و اگر در طول ۱۰ روز اولیه بیماری بالینی شروع شود، از تب روماتیسمی جلوگیری می‌کند. به نظر نمی‌رسد درمان آنتی‌بیوتیکی اثری بر روی پیشروی گلومرولونفریت حاد داشته باشد.

بیمارانی با سابقه تب روماتیسمی نیازمند پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی بلند مدت برای جلوگیری از عود مجدد بیماری می‌باشند. از آنجایی که آسیب دریچه‌های قلب این بیماران را در معرض اندوکاردیت قرار می‌دهد، آن‌ها نیز باید قبل از انجام عمل جراحی که می‌توانند باکتریمی‌های گذرا را تحریک کند (نظیر عمل‌های دندانپزشکی)، از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی استفاده کنند. درمان آنتی بیوتیکی خاص روند بیماری گلومرولونفریت حاد را تغییر نمی‌دهد، و درمان پیشگیری کننده تجویز نمی‌شود زیرا عود مجدد بیماری در این بیماران مشاهده نشده است.

استرپتوکوکوس آگالاکتیه

استرپتوکوکوس آگالاکتیه تنها گونه‌ای است که دارای آنتی‌ژن گروه B می‌باشد. در ابتدا این ارگانیسم به عنوان عامل بیماری سپسیس زایمانی (Puerpral Sepsis) شناسایی شد. اگرچه هم اکنون این بیماری نسبتا غیر شایع است، اما *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* به عنوان عامل مهم ایجاد بیماری‌های سپتی سمی، پنومونی و مننژیت در نوزادان تازه متولد شده و همچنین بیماری‌های مهم در بزرگسالان بهتر شناخته شده است (رجوع کنید به کادر ۱-۱۶).

فیزیولوژی و ساختار

استرپتوکوکوس‌های گروه B، کوکسی‌های گرم مثبت (۰/۶ تا ۱/۲ میکرومتر) می‌باشند که در نمونه‌های بالینی زنجیره‌های کوتاه و در کشت زنجیره‌های بلندتر تشکیل می‌دهند که این مشخصه‌ها آن‌ها را از *استرپتوکوکوس پایوژنز* در رنگ میزی گرم غیر قابل تمایز می‌کند. بر روی محیط‌های غنی شده با مواد مغذی خوب رشد می‌کنند و بر خلاف کلونی‌های *استرپتوکوکوس پایوژنز*، کلونی‌های *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* بزرگتر و با ناحیه باریکی از بتا- همولیز می‌باشند. برخی سویه‌ها (۱ تا ۲ درصد) غیر همولیتیک می‌باشند، اگرچه شیوع آن‌ها به دلیل اینکه گونه‌های غیر همولیتیک معمولا برای آنتی‌ژن گروه B غربالگری نمی‌شوند، ممکن است غیر قابل تخمین باشد.

سویه‌های *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* بر اساس سه مارکر سرولوژیک می‌توانند توصیف شوند: (۱) آنتی‌ژن B پلی‌ساکاریدی دیواره سلولی اختصاصی گروه (آنتی‌ژن گروه بندی لانسفیلد). (۲) ۹ پلی ساکارید کپسولی اختصاصی تیپ

(Ia، Ib و II تا VIII). (۳) پروتئین‌های سطحی (متداول‌ترین آن‌ها آنتی‌ژن C (C antigen) می‌باشد). پلی‌ساکاریدهای اختصاصی تیپ نشانگرهای اپیدمیولوژیکی مهم می‌باشند که از این میان سروتیپ‌های Ia، Ib، II، III و V معمولا بیشتر با کلونیزاسیون و بیماری مرتبط می‌باشند. آگاهی از سروتیپ‌های خاص مرتبط با بیماری و الگوهای تغییر شیوع سروتیپ برای تولید واکسن حائز اهمیت است.

بیماریزایی و ایمنی

مهمترین فاکتور بیماریزایی *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* کپسول پلی‌ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) می‌باشد که تا زمانی که بیمار آنتی‌بادی‌های اختصاصی تیپ تولید نکرده، با فاگوسیتوز تداخل ایجاد می‌کند. زمانی که آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های کپسولی اختصاصی تیپ ترشح شوند، نقش حفاظتی دارند، فاکتوری که تا اندازه‌ای تمایل این ارگانیسم برای کلونیزاسیون در نوزادان را توضیح می‌دهد. در هنگام عدم حضور آنتی‌بادی‌های مادری، نوزاد در معرض خطر بیماری قرار دارد. علاوه بر این، کلونیزاسیون تناسلی با استرپتوکوکوس گروه B با افزایش خطر زایمان زودرس همراه می‌باشد و نوزادان نارس در معرض خطر بالاتری از بیماری قرار دارند. مسیرهای کلیدی کلاسیک و آلترناتیو کمپلمان برای کشتن استرپتوکوکوس‌های گروه B خصوصا انواع Ia، III و V مورد نیاز است. در نتیجه احتمال گسترش سیستمیک ارگانیسم در نوزادان نارس کلونیزه شده و از نظر فیزیولوژیکی با سطوح کمپلمان پایین یا در نوزادانی که گیرنده‌های کمپلمان آن‌ها یا گیرنده‌های جزء FC آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبین G(Ig) بر روی نوتروفیل‌ها ظاهر نشده است، بالاتر می‌باشد. همچنین یافت شده است که پلی‌ساکاریدهای کپسولی اختصاصی تیپ مربوط به استرپتوکوکوس‌های تیپ‌های Ia، Ib و II دارای یک زیر واحد انتهایی از اسید سیالیک (Sialic Acid) می‌باشند. اسید سیالیک می‌تواند فعال‌سازی مسیر آلترناتیو کمپلمان را متوقف کند و از اینرو با فاگوسیتوز شدن این سویه‌های استرپتوکوکوس گروه B تداخل کند.

اپیدمیولوژی

استرپتوکوکوس‌های گروه B مجرای معدی- روده‌ای تحتانی و مجرای ادراری- تناسلی را کلونیزه می‌کنند. ناقل واژینال گذرا در ۱۰ تا ۳۰ درصد زنان باردار دیده شده است، اگرچه شیوع آن بستگی به زمانی از دوره بارداری که نمونه‌گیری انجام می‌شود و تکنیک‌های کشت مورد استفاده دارد.

حدود ۶۰ درصد نوزادان متولد شده از مادران کلونیزه شده، با ارگانیسم‌های مادر خود کلونیزه می‌باشند. احتمال کلونیزاسیون در زمان تولد اگر مادر با تعداد زیادی از باکتری‌ها کلونیزه شده باشد، بالا است. دیگر فاکتورهای خطر برای کلونیزه شدن نوزاد شامل زایمان زودرس، پاره شدن طولانی مدت غشاء جنینی و تب زایمانی می‌باشد. بیماری در نوزادان کمتر از ۷ روز، بیماری زودرس (Early-onest Disease) نامیده می‌شود. بیماری که بین ۱ هفته تا ۳ ماه پس از تولد ظاهر می‌شود، بیماری دیررس (Late-onest Disease) نامیده می‌شوند. سروتیپ‌هایی که معمولا بیشتر با بیماری زودرس مرتبط می‌باشند شامل Ia (۳۵ تا ۴۰ درصد)، III (۳۰ درصد) و V (۱۵ درصد) هستند. سروتیپ III مسئول اغلب موارد بیماری دیررس می‌باشد. سروتیپ‌های Ia و V در بیماری بالغین شایع‌ترین هستند.

کلونیزاسیون و به دنبال آن ایجاد بیماری در جنین، می‌تواند در رحم، درهنگام تولد و یا در طول چند ماه اول زندگی رخ دهد. استرپتوکوکوس آگالاکتیه شایع‌ترین علت سپتی سمی و مننژیت در تازه متولدین می‌باشد. استفاده از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در طول بارداری مسئول کاهش شدید بیماری جنینی، از حدود ۱/۷ مورد عفونت به ازاءِ زایمان زنده در سال ۱۹۹۳ تا ۰/۲۲ مورد عفونت در سال ۲۰۱۶ می‌باشد.

خطر بیماری تهاجمی در زنان باردار نسبت به مردان و زنان غیر باردار بیشتر است. عفونت‌های مجاری ادراری، آمینیونیت، اندومتریت و عفونت‌های زخمی شایع‌ترین تظاهرات در زنان باردار می‌باشند. عفونت‌ها در مردان و زنان غیر باردار اصولا عفونت‌های بافت نرم و پوست، باکتریمی، اوروسپسیس (Urosepsis) (عفونت مجرای ادراری همراه با باکتریمی) و پنومونی می‌باشد. شرایطی که به بروز بیماری در بالغین غیر باردار کمک می‌کنند شامل دیابت ملیتوس، بیماری مزمن کبدی و کلیوی، سرطان و عفونت HIV هستند.

بیماری‌های بالینی

بیماری نوزادی زودرس

علائم بالینی بیماری استرپتوکوکوسی گروه B که از طریق رحم یا هنگام تولد کسب شده، در طی هفته اول تولد بروز می‌نمایند. بیماری زودرس که به وسیله باکتریمی، پنومونی یا مننژیت مشخص می‌شود قابل تمایز از سپسیس ایجاد شده توسط دیگر ارگانیسم‌ها نمی‌باشد. از آنجایی که درگیری ریوی در اکثر نوزادان دیده می‌شود و درگیری مننژ ممکن است در ابتدا نامشخص باشد، بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF) برای تمام کودکان عفونی لازم است. میزان مرگ و میر به دلیل تشخیص سریع و مراقبت‌های حمایتی بهتر به کمتر از ۵ درصد کاهش یافته است، اما ۱۵ تا ۳۰ درصد نوزادان که از مننژیت جان سالم بدر می‌برند دچار عوارض عصبی شامل کوری، کری و عقب ماندگی ذهنی شدید می‌شوند.

بیماری نوزادی دیررس

بیماری دیررس از طریق یک منبع اگزوجنوس (مانند مادر، نوزاد دیگر) و بین هفته اول و سه ماه اول زندگی بروز می‌کند (مورد بالینی ۲-۱۶). تظاهر غالب باکتریمی همراه با مننژیت می‌باشد که شبیه بیماری ایجاد شده توسط دیگر باکتری‌ها است. اگرچه میزان مرگ و میر پایین است (مثلاً ۳ درصد)، مشکلات نورولوژیک در کودکان مبتلا به مننژیت شایع می‌باشند (مثلاً ۲۵ تا ۵۰ درصد).

عفونت‌ها در زنان باردار

اندومتریت پس از زایمان (Postpartum Endometritis)، عفونت زخم و عفونت‌های مجرای ادراری در زنان هنگام بارداری یا بلافاصله پس از آن رخ می‌دهد. از آنجایی که سلامت جسمی زنان باردار عموما خوب است، پیش آگهی برای آن‌هایی که درمان مناسب می‌گیرند، عالی است. عوارض ثانویه باکتریمی مانند اندوکاردیت، مننژیت و استئومیلیت نادر می‌باشند.

عفونت‌ها در زنان غیر باردار و مردان

در مقایسه با زنان بارداری که عفونت استرپتوکوکوسی گروه B دارند، مردان و زنان غیر باردار که عفونت‌های استرپتوکوکوسی گروه B دارند، معمولا مسن‌تر هستند و دارای شرایط تضعیف کننده زمینه‌ای می‌باشند. شایع‌ترین تظاهرات بیماری باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های مفصلی و استخوانی و عفونت‌های بافت نرم و پوست می‌باشند. از آنجایی که این بیماران اغلب دارای ایمنی تضعیف شده می‌باشند مرگ و میر در این جمعیت بالاتر است.

مورد بالینی ۲-۱۶. بیماری استرپتوکوکوسی گروه B در یک نوزاد

در ادامه، توصیفی از بیماری استرپتوکوکوسی گروه B در یک نوزاد را خواهید خواند. یک نوزاد پسر با وزن ۳۴۰۰ گرم به طور نابهنگام بدنیا آمد. معاینات فیزیکی نوزاد در طول هفته اول زندگی نرمال بود. اما غذا خوردن بیمار در طول هفته دوم غیر عادی بود. در روز ۱۳، کودک بعلت حملات گسترده در بیمارستان بستری شد. مقدار کمی CSF کدر بوسیله لامبار پانکچر جمع‌آوری شد و در کشت استرپتوکوکوس آگالاکتیه سروتیپ III جدا شد. علی رغم شروع سریع درمان، در کودک هیدروسفالی ایجاد شد که نیاز به کار گذاشتن شانت آتریوونتریکولار بود. نوزاد در سن سه و نیم ماهگی با عقب ماندگی دستگاه سایکوموتور مرخص شد. این بیمار مننژیت نوزادی را که توسط سروتیپ استرپتوکوکوس گروه B در یک بیماری دیررس ایجاد می‌شود را نشان داده و همچنین بیانگر عوارض مربوط به این عفونت می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

شناسایی آنتی‌ژن

تست‌هایی جهت شناسایی مستقیم استرپتوکوکوس‌های گروه B در نمونه‌های ادراری تناسلی موجود می‌باشند اما بسیار غیرحساس‌تر از آن هستند که برای غربالگری مادران و پیش بینی اینکه کدام نوزاد در خطر کسب بیماری جنینی است، استفاده شوند. همچنین تست‌های آنتی‌ژن بسیار غیرحساس هستند (کمتر از ۳۰ درصد) که بتوان روی مایع مغزی نخاعی (CSF) استفاده نمود. یک رنگ‌آمیزی گرم از CSF حساسیت خیلی بهتری دارد و باید از آن استفاده کرد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

آزمایش تکثیر اسید نوکلئیک بر پایه واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) بوسیله سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) برای سواب‌های رکتال/ واژینال گرفته شده از زنان باردار، مورد تایید قرار گرفته است. معمولاً تست سریعاً قبل از زایمان انجام می‌شود تا راهنمای استفاده درمان

پروفیلاکتیک باشد و نوزادان را از خانم‌های کلونیزه شده محافظت نماید.

کشت

استرپتوکوکوس‌های گروه B به آسانی بر روی محیط‌های غنی شده از نظر تغذیه‌ای رشد می‌کنند و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون تشکیل کلونی‌های بزرگ می‌دهند، از اینرو شناسایی همولیز بتا ممکن است دشوار باشد و یا اینکه وجود نداشته باشد و در شناسایی ارگانیسم هنگامی که دیگر ارگانیسم‌ها در کشت وجود دارند، مشکل آفرین می‌باشد (مثلا در کشت واژینال). از اینرو محیط‌های مایع انتخابی با آنتی بیوتیک‌های اضافه شده برای متوقف کردن رشد دیگر ارگانیسم‌ها (مانند لیم برات (LIM Broth) دارای کولیستین (Colistin) و نالیدیکسیک اسید (Nalidixic Acid)) در حال حاضر توسط CDC برای تشخیص استرپتوکوکوس‌های گروه B در زنان بین هفته ۳۵ و ۳۷ بارداری، توصیه شده است.

شناسایی

از آنجاییکه استرپتوکوکوس آگالاکتیه تنها عضو در گروه استرپتوکوک‌های گروه B می‌باشد ایزوله‌ها بصورت قطعی توسط اثبات کربوهیدرات اختصاصی گروه دیواره سلولی تشخیص داده می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

استرپتوکوکوس‌های گروه B به پنی‌سیلین (Penicillin) حساس می‌باشند که این داروی انتخابی (Choice) است. از آنجایی که دیگر باکتری‌ها می‌توانند مسئول بیماری نوزادی (مثلاً *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *لیستریا*، باسیل‌های گرم منفی) باشند، جهت درمان تجربی باید از درمان وسیع‌الطیف استفاده گردد. در بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین حساسیت دارند می‌توان از سفالوسپورین یا ونکوماسین استفاده نمود. مقاومت به ماکرولیدها، کلیندامایسین و تتراسایکلین‌ها شایع است، بنابراین این داروها نباید انتخاب شوند مگر اینکه اثبات شود که در محیط آزمایشگاه فعال می‌باشند.

در تلاش برای جلوگیری از بیماری جنینی، پیشنهاد می‌شود که تمام زنان باردار باید از جهت کلونیزاسیون با استرپتوکوکوس‌های گروه B در هفته ۳۵ تا ۳۷ بارداری غربالگری شوند (جهت اطلاعات بیشتر به این آدرس CDC رجوع کنید:

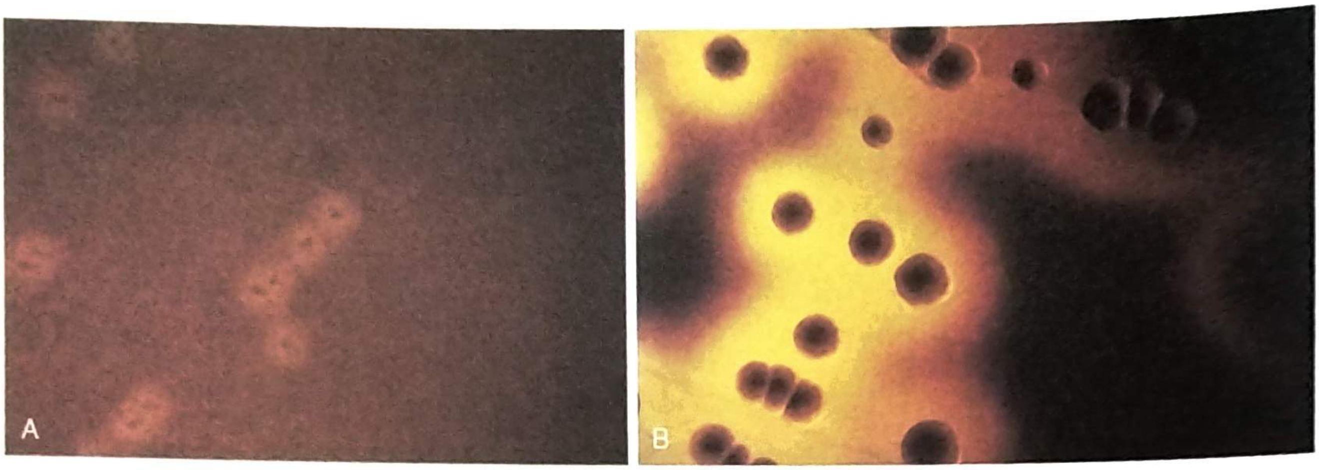
www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html.

برای تمام زنانی که کلونیزه شده یا در معرض خطر بالا هستند باید کموپروفیلاکسی انجام شود. یک زن باردار هنگامی در معرض خطر بالا برای تولد کودک مبتلا به بیماری استرپتوکوکوسی گروه B تهاجمی قرار دارد که در زایمان قبلی فرزندی بدنیا آورده که بیماری را داشته یا فاکتورهای خطر برای بیماری در هنگام تولد حضور داشته باشد. این فاکتورهای خطر (۱) دمای حداقل ۳۸ درجه سانتی‌گراد در زمان زایمان، (۲) تخریب غشاء جنینی حداقل ۱۸ ساعت قبل از زایمان، و (۳) کشت واژینال یا رکتال مثبت برای ارگانیسم‌ها در هفته ۳۵ تا ۳۷ از بارداری، می‌باشند. استفاده از پنی‌سیلین G یا آمپی‌سیلین داخل وریدی حداقل ۴ ساعت قبل از زایمان پیشنهاد می‌شود. برای زنانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند سفازولین استفاده می‌شود، یا کلیندامایسین (اگر باکتری حساس باشد) یا ونکومایسین برای مادرهایی که در خطر بالا برای آنافیلاکسی هستند، استفاده می‌گردد. این کار سطوح بالای آنتی بیوتیک حفاظتی را در سیستم گردش خون نوزاد در هنگام تولد تضمین می‌کند.

از آنجایی که بیماری نوزادی با آنتی‌بادی‌های در گردش کاهش یافته در مادر مرتبط می‌باشد، تلاش برای تولید واکسن پلی‌والان علیه سروتیپ‌های Ia، Ib، II، III و V ادامه دارد. پلی‌ساکاریدهای کپسولی ایمونوژن‌های ضعیفی می‌باشند اما ترکیب آن‌ها با توکسوئید کزاز ایمنی‌زایی واکسن را بهبود بخشیده است. آزمایش‌های این واکسن پلی‌والان نشان داد که سطوح حفاظتی از آنتی‌بادی‌ها در مدل‌های حیوانی تحریک شده‌اند. با این وجود، در حال حاضر واکسن دارای مجوز، در دسترس نمی‌باشد.

دیگر استرپتوکوکوس‌های بتا - همولیتیک

در میان دیگر استرپتوکوکوس‌های بتا-همولیتیک، گروه‌های C، F و G معمولا بیشتر با بیماری انسانی مرتبط می‌باشند. ارگانیسم‌های حائز اهمیت خاص شامل



شکل ۵-۱۶. استرپتوکوکوس گروه C. **A**، *استرپتوکوکوس آنژینوسوس*، گونه‌هایی با کلونی کوچک. **B**، *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه*، گونه‌هایی با کلونی بزرگ.

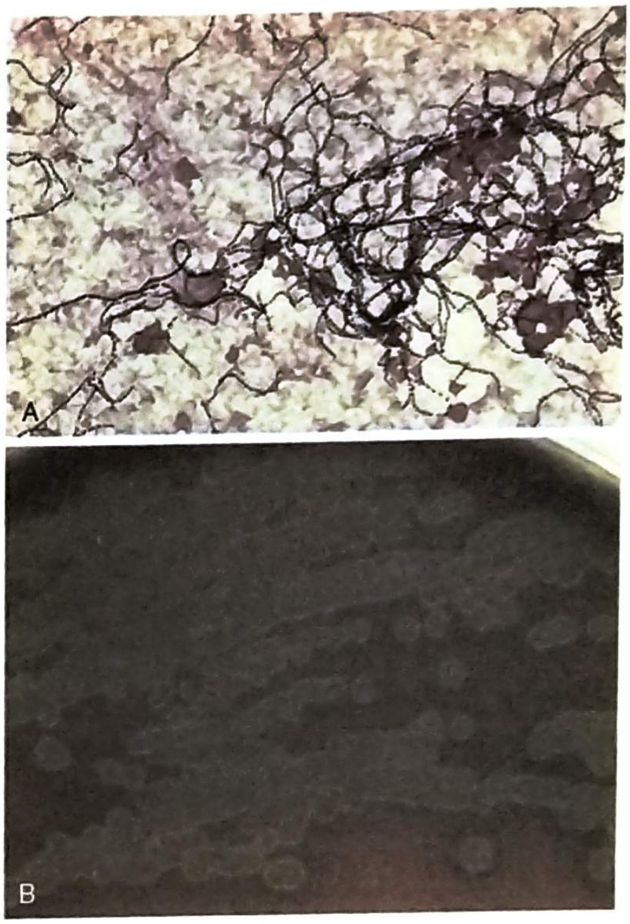
گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس (شامل *استرپتوکوکوس کانستلاتوس*، *استرپتوکوکوس آنژینوسوس* و *استرپتوکوکوس اینترمدیوس*) و *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* می‌باشند. اعضای بتا-همولیتیک گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس می‌توانند دارای آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی گروه A، C، F یا G بوده (یا هیچ‌گونه آنتی‌ژن اختصاصی گروه ندارند) و *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* می‌تواند دارای آنتی‌ژن گروه G یا C باشد. باید خاطر نشان کرد که یک ایزوله منفرد تنها دارای یک آنتی‌ژن گروه می‌باشد. ایزوله‌های گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس به شکل کلونی‌های کوچک (نیاز به ۲ روز انکوباسیون دارند) با ناحیه باریکی از بتا - همولیز رشد می‌کنند (شکل ۵-۱۶ A). این گونه‌ها اصولا با ایجاد آبسه مرتبط می‌باشند و نه فارنژیت، برخلاف دیگر استرپتوکوکوس‌های گروه A یعنی *استرپتوکوکوس پایوژنز*، *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* تولید کلونی‌هایی با ناحیه بتا - همولیز بزرگ بر روی محیط‌های آگار خوندار (شکل ۵-۱۶ B)، می‌کند که این رفتار آن شبیه به *استرپتوکوکوس پایوژنز* است. علاوه بر این، *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* سبب فارنژیت (Pharyngitis) می‌شود که برخی مواقع بوسیله گلومرولونفریت حاد پیچیده‌تر می‌شود اما هرگز تب روماتیسمی رخ نمی‌دهد.

استرپتوکوکوس‌های ویریدنس

گروه استرپتوکوکوس‌های ویریدنس مجموعه‌ای هتروجنوس از استرپتوکوکوس‌های آلفا همولیتیک و غیرهمولیتیک می‌باشند (شکل ۶-۱۶). گونه‌ها و زیرگونه‌های بسیاری شناسایی شده‌اند و بیشتر آن‌ها به پنج زیر گروه تقسیم می‌شوند. این طبقه‌بندی از لحاظ بالینی حائز اهمیت می‌باشند زیرا بسیاری از این گونه‌هایی که در پنج زیر گروه قرار دارند، مسئول بیماری‌های خاص می‌باشند (جدول ۴-۱۶ را ببینید). برخی از اعضای استرپتوکوکوس‌های ویریدنس (مانند گروه *استرپتوکوکوس آنژینوسوس*) می‌توانند سویه‌های بتا-همولیتیک با پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی اختصاصی گروه داشته باشند (بنابراین به طبقه‌بندی گمراه‌کننده این جنس کمک می‌کند). علاوه بر این استرپتوکوکوس پنومونیه عضوی از زیر گروه استرپتوکوکوس میتیس (*Streptococcus mitis subgroup*) می‌باشد. از آنجایی که استرپتوکوکوس پنومونیه بیماریزاترین عضو گروه ویریدنس می‌باشد، به طور جداگانه در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت. اگرچه اغلب پزشکان و میکروبیولوژیست‌ها استرپتوکوکوس پنومونیه را به عنوان استرپتوکوکوس‌های ویریدنس تلقی نمی‌کنند.

استرپتوکوکوس‌های ویریدنس در اوروفارنکس، مجرای معدی - روده‌ای و مجرای ادراری تناسلی کلونیزه می‌شود. همانند اغلب دیگر استرپتوکوکوس‌ها، گونه‌های ویریدنس از لحاظ تغذیه‌ای سخت گیر می‌باشند و نیازمند محیط‌های پیچیده غنی شده با محصولات خونی می‌باشند و مکررا باید در فضای انکوباسیون حاوی ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن افزوده شده قرار گیرند.

اگرچه، اغلب استرپتوکوکوس‌های ویریدنس، با حداقل غلظت‌های مهاری (MICs) کمتر از ۰/۱ میکروگرم

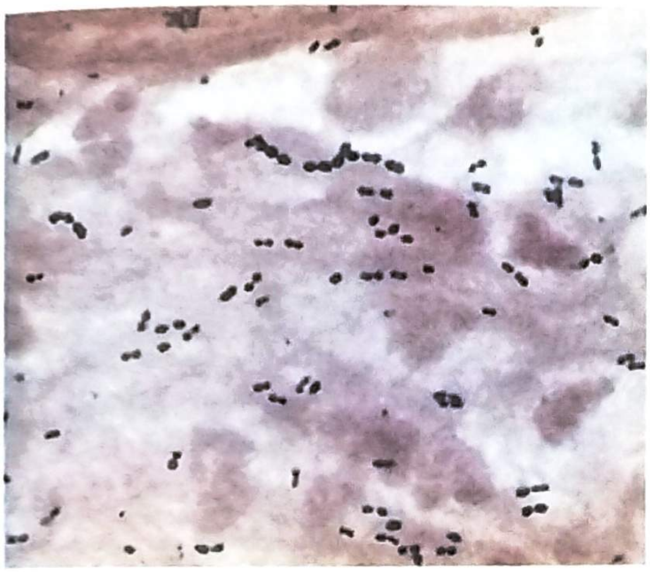


شکل ۶-۱۶. استرپتوکوکوس میتیس. **A**، رنگ‌آمیزی گرم از کشت خون. **B**، کلونی‌های آلفا–همولیتیک.

در هر میلی‌لیتر به پنی‌سیلین حساس بودند. با این وجود، استرپتوکوکوس‌های با مقاومت متوسط (MIC پنی‌سیلین ۰/۲ تا ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر) و بسیار مقاوم (MIC بیشتر از ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر) در گروه استرپتوکوکوس میتیس شایع شده است. عفونت‌های ناشی از ایزوله‌هایی با مقاومت متوسط را می‌توان معمولا با ترکیبی از پنی‌سیلین و یک آمینوگلیکوزید درمان کرد. با این وجود، آنتی بیوتیک‌های جایگزین از قبیل ونکومایسین یا سفالوسپورین وسیع‌الطیف را باید برای درمان عفونت‌های شدید استفاده کرد.

استرپتوکوکوس پنومونیه

بیش از ۱۰۰ سال پیش، *استرپتوکوکوس پنومونیه* به طور جداگانه توسط پاستور (Pasteur) و استینبرگ (Steinberg) ایزوله شد. از آن زمان، تحقیق روی این ارگانیسم منجر به یافته‌های ارزشمندی در زمینه ژنتیک



شکل ۷-۱۶. رنگ‌آمیزی گرم *استرپتوکوکوس پنومونیه*.

مولکولی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ایمونوپروفیلاکسی مرتبط با واکسن شده است. متاسفانه، بیماری پنوموکوکوسی هنوز عامل موربیدیتی و مرگ و میر می‌باشد.

فیزیولوژی و ساختار

پنوموکوکوس یک کوکسی گرم مثبت کپسول‌دار (encapsulated) می‌باشد. سلول‌ها ۰/۵ تا ۱/۲ میکرومتر قطر دارند، بیضی شکل می‌باشند و بصورت جفت جفت (معمولا تحت عنوان دیپلوکوکوس نامیده می‌شوند) یا زنجیره‌های کوتاه مرتب شده‌اند (شکل ۷-۱۶). سلول‌های پیرتر به آسانی رنگ خود را از دست می‌دهند و به نظر گرم منفی می‌آیند. مورفولوژی کلونی متغیر است به طوری که کلونی‌های سویه‌های کپسول دار معمولا بزرگ (۱ تا ۳ میلی‌متر قطر بر روی بلاد آگار، کوچکتر بر روی آگار شکلاتی یا خون حرارت دیده)، گرد و موکوئیدی می‌باشند و کلونی‌های سویه‌های فاقد کپسول کوچکتر هستند و به نظر مسطح می‌آیند. تمام کلونی‌ها با افزایش عمر دچار اتولیز می‌شوند یعنی قسمت مرکزی کلونی حل می‌شود و یک ظاهر گود مانند ایجاد می‌کند. اگر که به طور هوازی انکوبه شوند بر روی آگار خوندار کلونی‌ها به نظر آلفا همولیتیک می‌آیند و اگر در شرایط بی‌هوازی رشد کنند ممکن است بتاهمولیتیک باشند. ظاهر آلفا همولیتیک در نتیجه تولید پنومولیزین (Pneumolysin) می‌باشد، این آنزیمی است که هموگلوبین را تجزیه می‌کند و محصولی سبز رنگ تولید می‌کند.

ارگانیسم نیازهای تغذیه‌ای سخت‌گیرانه‌ای دارد و تنها روی محیط‌های غنی شده با محصولات خونی افزوده شده، رشد می‌نماید. *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌تواند کربوهیدرات‌ها را تخمیر کند که اسید لاکتیک محصول فرعی متابولیکی اولیه می‌باشد. استرپتوکوکوس پنومونیه بر روی محیط‌های با غلظت‌های بالای گلوکز به طور ضعیف رشد می‌کند زیرا در چنین شرایطی اسید لاکتیک به سرعت به سطوح توکسیک می‌رسد. همانند تمام استرپتوکوکوس‌ها، ارگانیسم فاقد کاتالاز می‌باشد. اگر منبع خارجی از کاتالاز (مثلا از خون) فراهم نشود تجمع پر اکسید هیدروژن رشد *استرپتوکوکوس پنومونیه* را متوقف می‌کند، همانگونه که بر روی شکلات آگار مشاهده می‌شود.

سویه‌های بیماریزای *استرپتوکوکوس پنومونیه* با یک کپسول پلی‌ساکاریدی کمپلکس (Complex Polysaccharide Capsule) پوشیده شده‌اند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی برای طبقه‌بندی سرولوژیک سویه‌ها مورد استفاده می‌گیرد. در حال حاضر بیش از ۹۰ سروتیپ شناسایی شده‌اند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی تخلیص شده از شایع‌ترین سروتیپ‌های ایزوله شده، در واکسن پلی‌والان (Polyvalent Vaccine) استفاده می‌شوند. هریک از سویه‌های استرپتوکوکوس پنومونیه از طریق نوترکیبی ژنومی و موتاسیون‌های نقطه‌ای در ژن‌های کپسولی می‌توانند سروتایپ‌های کپسولی خود را تغییر دهند. نوترکیبی همچنین با کسب ژن‌های کدکننده مقاومت به پنی‌سیلین همراه است، بنابراین استفاده از واکسن‌ها یا درمان آنتی‌بیوتیکی می‌تواند انتخاب و انتشار سروتایپ‌های کپسولی جدید را تسهیل نماید.

لایه پپتیدوگلیکان دیواره سلولی پنوموکوکوس یک نمونه تیپیک از کوکسی‌های گرم مثبت می‌باشد. زنجیره‌های الیگوپپتیدی به زیر واحدهای متناوب ان-استیل گلوکز آمین و ان-استیل مورامیک اسید متصل هستند که به نوبه خود بوسیله پل‌های پنتاگلیسنی (Pentaglycine Bridges) اتصال متقاطع برقرار نموده‌اند. دیگر ترکیب اصلی دیواره سلولی اسید تایکوئیک می‌باشد. در دیواره سلولی پنوموکوکوس دو فرم اسید تایکوئیک (Teichoic Acid) وجود دارد که یکی بر روی سطح سلول نمایان است و دیگری فرمی مشابه که بصورت کووالانسی به لیپیدهای غشاء پلاسمایی متصل می‌باشد. اسید تایکوئیک نمایان شده (Exposed teichoic acid) به لایه پپتیدوگلیکان متصل است و به درون کپسول سطحی گسترش یافته است. این ساختار اختصاصی گونه (Species-specific) پلی‌ساکارید C (C Polysaccharide) نامیده می‌شود و با کربوهیدرات اختصاصی گروه مشاهده شده توسط لانسفیلد در استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک غیر مرتبط می‌باشد. پلی‌ساکارید C در حضور کلسیم یک جزء گلوبولین سرم (پروتئین واکنش دهنده C [CRP]) را رسوب می‌دهد. CRP در افراد سالم در غلظت‌های پایین وجود دارد، اما در بیماران با بیماری‌های التهابی حاد دارای غلظت افزایش یافته است (بنابراین بررسی سطوح CRP برای پیش بینی التهاب مورد استفاده قرار می‌گیرد). اسید تایکوئیک متصل به لیپیدها در غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی، آنتی‌ژن F (F antigen) نامیده می‌شود زیرا می‌تواند با آنتی‌ژن‌های سطحی فورسمن (Forssman Surface Antigenes) روی سلول‌های پستانداران واکنش متقاطع نشان دهد. هر دو فرم اسید تایکوئیک همراه با فسفوریل کولین (Phosphorylcholine) انتهایی می‌باشند. فسفوریل کولین منحصر به دیواره سلولی *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌باشد و نقش تنظیم کنندگی مهمی در هیدرولیز دیواره سلولی ایفا می‌کند. فسفوریل‌کولین برای فعالیت اتولیزین پنوموکوکوسی یعنی آمیداز (Amidase)، در هنگام تقسیم سلولی باید وجود داشته باشد.

بیماریزایی و ایمنی

اگرچه *استرپتوکوکوس پنومونیه* به طور گسترده مطالعه شده است، هنوز در مورد بیماریزایی بیماری پنوموکوکوسی اطلاعات زیادی باید به دست آورده شود. تظاهرات بیماری اصولا توسط پاسخ میزبان به عفونت ایجاد می‌شوند تا تولید فاکتورهای سمی اختصاصی ارگانیسم. از اینرو، درک چگونگی کلونیزاسیون اوروفارنکس بوسیله استرپتوکوکوس پنومونیه، گسترش آن به درون بافت‌های بصورت طبیعی استریل و تحریک پاسخ التهابی موضعی و فرار از کشته شدن توسط سلول‌های فاگوسیت کننده، بسیار مهم است.

کلونیزاسیون و مهاجرت

استرپتوکوکوس پنومونیه یک پاتوژن انسانی است که اوروفارنکس را کلونیزه نموده و سپس تحت شرایط خاص

قادر به گسترش به ریه‌ها، سینوس‌های پارانازال یا گوش میانی می‌باشد. همچنین می‌تواند بوسیله خون به مناطق دور مانند مغز انتقال یابد. کلونیزاسیون اولیه در اوروفارنکس توسط اتصال و پیوند باکتری‌ها به سلول‌های اپیتلیال از طریق ادهسین‌های پروتئینی سطحی (Surface Protein Adhesins) تسهیل می‌شود. اگر باکتری در موکوس گرفتار شود و توسط عمل سلول‌های اپی‌تلیال مژه دار از راه‌های هوایی برداشته شود، از مهاجرت بعدی ارگانیسم به مجرای تنفسی تحتانی می‌تواند جلوگیری شود. باکتری‌ها با تولید IgA پروتئاز ترشحی و پنومولیزین (Pneumolysin) با این عمل حفاظتی تداخل می‌نمایند. IgA ترشحی بوسیله متصل کردن خود به باکتری در محل اتصال آنتی‌ژن و به موسین در ناحیه FC آنتی‌بادی، باکتری‌ها را در موسین به دام می‌اندازد. IgA پروتئاز باکتریایی از این بر هم کنش جلوگیری می‌نماید. پنومولیزین سایتوتوکسینی مشابه استرپتولیزین O در *استرپتوکوکوس پایوژنز* است که به کلسترول (Cholesterol) غشاء سلول میزبان متصل می‌شود و منفذ ایجاد می‌کند. این فعالیت می‌تواند سلول‌های اپیتلیال مژه دار و سلول‌های فاگوسیت کننده را تخریب نماید.

آسیب بافتی

یکی از مشخصه‌های عفونت‌های پنوموکوکوسی حرکت سلول‌های التهابی به کانون عفونت می‌باشد. اسید تایکوئیک پنوموکوکوسی، قطعات پپتیدوگلیکان و پنومولیزین این پروسه را واسطه گری می‌کنند. اسید تایکوئیک و قطعات پپتیدوگلیکان مسیر آلترناتیو پپتیدوگلیکان را فعال نموده و سبب تولید C5a می‌شوند که پروسه التهابی را میانجی گری می‌کند. این فعالیت توسط آنزیم باکتریایی آمیداز (Amidase)، که سبب افزایش آزاد سازی اجزاء دیواره سلولی می‌گردد، تقویت می‌شود. پنومولیزین مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کند و منجر به تولید C3a و C5a می‌شود. سایتوکین‌هایی مانند اینترکولین یک (IL-1) و فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا (TNF-α) به نوبه خود توسط لوکوسیت‌های فعال شده تولید می‌شوند و منجر به مهاجرت بیشتر سلول‌های التهابی به محل عفونت، تب، آسیب بافتی و دیگر علائم اختصاصی عفونت پنوموکوکوسی می‌شوند. همچنین تولید پراکسید هیدروژن (Hydrogen Peroxide) بوسیله *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌تواند منجر به آسیب بافتی بوسیله واسطه‌های اکسیژنی فعال، شود.

در نهایت فسفوریل کولین (Phosphrylocholine) موجود در دیواره سلولی باکتریایی می‌تواند به گیرنده‌های فاکتور فعال کننده پلاکت که بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال، لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های بافتی از قبیل سلول‌های ریه‌ها و مننژها موجود می‌باشند، متصل شود. با اتصال به این گیرنده‌ها، باکتری‌ها می‌توانند وارد سلول شوند و در آنجا در برابر اوپسینه شدن و فاگوسیته شدن مصون بمانند و وارد نواحی دورتر مانند خون و سیستم عصبی مرکزی شوند. این فعالیت گسترش بیماری را تسهیل می‌کند.

زنده ماندن در برابر فاگوسیتوز

استرپتوکوکوس پنومونیه به دلیل حفاظت ضد فاگوسیتوزی که از طریق کپسول (Capsule) خود فراهم می‌شود و سرکوب انفجار تنفسی سلول فاگوسیت کننده به وسیله همولیزین که جهت کشتار درون سلولی مورد نیاز می‌باشد، در برابر فاگوسیتوز زنده می‌ماند. بیماریزایی *استرپتوکوکوس پنومونیه* نتیجه مستقیم این کپسول است. سویه‌های کپسول دار (صاف) می‌توانند در انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی بیماری ایجاد کنند، در حالی که سویه‌های بدون کپسول (خشن) غیر بیماریزا می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه پلی‌ساکاریدهای کپسولی اختصاصی تیپ در برابر بیماری ایجاد شده توسط سویه‌های مرتبط از لحاظ ایمونولوژیکی، حفاظت ایجاد می‌کنند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی محلول می‌باشند و تحت عنوان مواد محلول خاص (Specific Soluble Substances) نامیده می‌شوند. پلی‌ساکاریدهای آزاد بوسیله اتصال با آنتی‌بادی‌های اپسونیک، می‌توانند ارگانیسم‌های زنده را از فاگوسیتوز حفاظت کنند.

اپیدمیولوژی

استرپتوکوکوس پنومونیه یک ساکن شایع گلو و نازوفارنکس در افراد سالم می‌باشد و کلونیزاسیون در کودکان شایع‌تر از بزرگسالان می‌باشد و در بزرگسالانی

که در یک خانوار با بچه زندگی می‌کنند نیز شایع است. کلونیزاسیون در ابتدا تقریباً در سن ۶ ماهگی رخ می‌دهد. به دنبال آن کودک با دیگر سروتیپ‌های ارگانیسم به طور گذرا کلونیزه می‌شود. مدت زمان ناقل بودن با هر سروتیپ که به طور موفقیت‌آمیز انتقال پیدا کرده به دلیل تولید و ایجاد ایمنی اختصاصی سروتایپ، کاهش می‌یابد. اگرچه سروتیپ‌های جدید در طول سال کسب می‌شوند، شیوع انتقال و بیماری مربوطه در ماه‌های سرد بالاترین است. سویه‌هایی از پنوموکوکوس‌ها که بیماری ایجاد می‌کنند شبیه آن‌هایی هستند که با انتقال مرتبط می‌باشند.

بیماری پنوموکوکوسی هنگامی رخ می‌دهد که ارگانیسم‌هایی کلونیزه شده در نازوفارنکس و اوروفارنکس، به ریه‌ها (پنومونی)، سینوس‌های پارانازال (سینوزیت)، گوش‌ها (عفونت گوش میانی) یا مننژها (مننژیت) گسترش یابند. گسترش استرپتوکوکوس پنومونیه از خون به دیگر نواحی بدن می‌تواند با تمام این بیماری‌ها، رخ دهد. مشخص شده که برخی سروتایپ‌ها تمایل ذاتی بالاتری برای ایجاد بیماری پنوموکوکی تهاجمی دارند.

اگرچه تولید واکسن‌ها برای جمعیت بزرگسال و اطفال، شیوع بیماری ناشی از *استرپتوکوکوس پنومونیه* را کاهش داده است، اما این ارگانیسم هنوز عامل عمده پنومونی باکتریایی کسب شده در خارج از بیمارستان، مننژیت، عفونت گوش میانی، سینوزیت و باکتریمی می‌باشد. بیماری در کودکان و سالمندان شایع است زیرا هر دو گروه سطوح پایینی از آنتی‌بادی‌های حفاظتی بر علیه پلی‌ساکاریدهای کپسولی پنوموکوکوسی دارند. سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین می‌زند که بیش از ۷۵۰۰۰۰ کودک کمتر از ۵ سال هرساله در نتیجه پنومونی پنوموکوکی می‌میرند.

پنومونی زمانی اتفاق می‌افتد که ارگانیسم‌های دهانی اندوجنوس به درون راه‌های هوایی تحتانی آسپیره شوند. اگرچه سویه‌ها می‌توانند بوسیله قطرات هوا از شخصی به شخص دیگر در فضایی بسته گسترش یابند، امّا اپیدمی‌ها نادر هستند. بیماری هنگامی رخ می‌دهد که مکانیسم‌های دفاعی طبیعی (مانند رفلکس اپیگلوت، به دام افتادن باکتری‌ها بوسیله سلول‌های تولید کننده موکوس موجود در برونش، برداشتن ارگانیسم بوسیله اپیتلیوم تنفسی مژه دار و رفلکس‌های سرفه) مختل شده و به ارگانیسم‌ها اجازه می‌دهند اوروفارنکس را کلونیزه نموده و به ریه‌ها دسترسی پیدا کنند. بیماری پنوموکوکوسی معمولا بیشتر با داشتن سابقه بیماری تنفسی ویروسی از قبیل آنفلونزا یا با دیگر شرایطی که با پاک سازی باکتریایی مداخله می‌کنند مانند بیماری قلبی مزمن، الکلیسم، نقص قلبی تراکمی، دیابت ملیتوس، بیماری کلیوی مزمن و نقص عملکردی طحال یا اسپلنکتومی، مرتبط می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

پنومونی

پنومونی پنوموکوکوسی هنگامی رخ می‌دهد که باکتری‌ها در فضاهای آلوولی تکثیر می‌یابند (مورد بالینی ۱۶-۳). پس از آسپیراسیون باکتری‌ها به سرعت در مایع ادم غنی از مواد غذایی رشد پیدا می‌کنند. اریتروسیت‌ها که از مویرگ‌های پر از خون نشت می‌نمایند در آلوئل‌ها به همراه نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژهای آلوئلی تجمع می‌یابند. پاک سازی زمانی رخ می‌دهد که آنتی‌بادی‌های ضد کپسول اختصاصی ترشح می‌شوند و فاگوسیتوز ارگانیسم و کشتن میکروب را تسهیل می‌کنند.

شروع تظاهرات بالینی بیماری پنومونی پنوموکوکوسی ناگهانی می‌باشد و شامل لرز تکان دهنده شدید و تب پایدار از ۳۹ تا ۴۱ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. بیمار اغلب ۱ تا ۳ روز قبل از شروع بیماری، علائم عفونت ویروسی مجرای تنفسی را دارد. اغلب بیماران سرفه ترشحی همراه با خلط خون آلود دارند و معمولا دارای درد سینه (پلورزی [pleurisy]) می‌باشند. از آنجایی که بیماری با آسپیراسیون مرتبط است، معمولا در لوله‌های تحتانی ریه موضعی می‌شود (نام پنومونی لوبار (Lobar pneumonia) از همین جا گرفته شده است، شکل ۱۶-۸). از اینرو کودکان و سالمندان می‌توانند برونکوپنومونی گسترده‌تری داشته باشند. بیماران معمولا به سرعت پس از شروع درمان ضد میکروبی مناسب بهبود می‌یابند که همراه با از بین رفتن کاملا علائم رادیولوژی پس از ۲ تا ۳ هفته است.

در کل میزان مرگ و میر ۵ درصد می‌باشد، اگر چه احتمال مرگ تحت تاثیر سروتیپ ارگانیسم و سن و بیماری زمینه‌ای بیمار، می‌باشد. میزان مرگ و میر در بیمارانی با بیماری ایجاد شده توسط *استرپتوکوکوس پنومونیه* تیپ ۳ (*S. pneumoniae* type 3) و همچنین سالمندان و بیماران

مورد بالینی ۳-۱۶. پنومونی ایجاد شده توسط استرپتوکوکوس پنومونیه

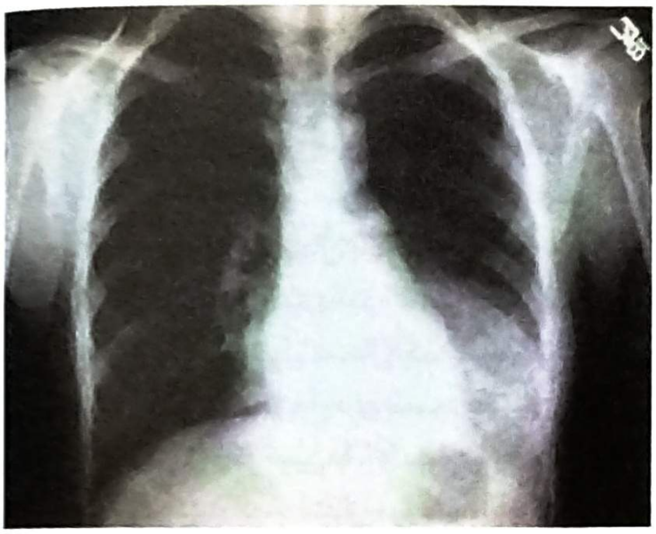
Costa و همکارانش زنی ۶۸ ساله را توصیف کردند که تا ۳ روز قبل از بستری در بیمارستان از سلامت خوبی برخوردار بود. دچار تب و لرز، ضعف فراینده و سرفه چرکین همراه با درد سینه پلوریتیک شد. هنگام بستری شدن تب دار بود و ضربان و سرعت تنفسی بالایی داشت و دارای اختلال تنفسی متوسط بود. بررسی‌های اولیه آزمایشگاه لوکوپنی، آنمی و نقص کلیوی حاد را نشان داد. رادیوگرافی سینه ترشحات در لب‌های چپ و راست تحتانی همراه افیوژن‌های پلورال را نشان داد. درمان با فلوروکینولون آغاز شد و کشت‌های خون و دستگاه تنفس برای استرپتوکوکوس پنومونیه مثبت بود. آزمایش‌های تکمیلی (الکتروفورز پروتئین ادرار و سرم) نشان داد که بیمار مولتیپل میلوما دارد. عفونت بیمار با یک دوره ۱۴روزه از آنتی بیوتیک‌ها برطرف شد. این بیمار تصویری تیپیک پنومونی لوبار پنوموکوکوسی و حساسیت افزایش یافته برای عفونت در بیماران دارای نقص‌هایی در توانایی جهت حذف کردن ارگانیسم‌های دارای کپسول، را نشان می‌دهد.

مبتلا به باکتریمی تایید شده، بیشتر است. در بیماران مبتلا به نقص عملکردی طحال یا اسپلنکتومی نیز می‌تواند بیماری شدید پنوموکوکوسی به دلیل کاهش پاک سازی باکتریایی از خون و نقص تولید آنتی‌بادی‌های اولیه، رخ دهد. در این بیماران، بیماری همراه با دوره برق آسا و میزان مرگ و میر بالا می‌باشد.

آبسه‌ها در بیماران دارای پنومونی پنوموکوکوسی معمولا تشکیل نمی‌شوند، به جز در کسانی که با سروتایپ‌های خاص (مثلا سروتیپ ۳) عفونی شده‌اند. افیوژن‌های پلورال تقریبا در ۲۵ درصد بیمارانی که دارای پنومونی پنوموکوکوسی دیده می‌شوند و امپیما (افیوژن چرکی) یک عارضه نادر است.

سینوزیت و عفونت گوش میانی

استرپتوکوکوس پنومونیه یک عامل شایع عفونت‌های حاد سینوس‌های پارانازال و گوش می‌باشد. بیماری معمولا به دنبال یک عفونت ویروسی مجرای تنفسی فوقانی پس از آنکه نوتروفیل‌های چند هسته‌ای (لوکوسیت‌ها) (PMNs) سرازیر می‌شوند و سینوس‌ها و کانال گوش را مسدود می‌کنند، بوجود می‌آید. عفونت گوش میانی (اووتیت مدیا)



شکل ۸-۱۶. قوام متراکم لوب تحتانی چپ در بیماران مبتلا به پنومونی که توسط *استرپتوکوکوس پنومونیه* ایجاد شده است.

اصولا درکودکان کم سن و سال دیده می‌شود، اما سینوزیت باکتریایی می‌تواند در تمام سنین در بیماران رخ دهد.

مننژیت

استرپتوکوکوس پنومونیه می‌تواند به درون سیستم عصبی مرکزی پس از باکتریمی، عفونت‌های گوش یا سینوس‌ها یا ضربه سر که سبب یک ارتباط بین فضای ساب آراکنوئید و نازوفارنکس می‌شود، گسترش یابد. با وجود اینکه مننژیت پنوموکوکوسی در نوزادان غیرشایع است، *استرپتوکوکوس پنومونیه* هم اکنون عامل ایجاد بیماری درکودکان و بزرگسالان می‌باشد. مرگ و میر و عوارض نورولوژیکی شدید در بیماران مبتلا به مننژیت ناشی از *استرپتوکوکوس پنومونیه* نسبت به کسانی که مبتلا به مننژیت ناشی از دیگر ارگانیسم‌ها هستند، ۴ تا ۲۰ برابر شایع‌تر است.

باکتریمی

باکتریمی در ۲۵ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکوسی و در بیشتر از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به مننژیت رخ می‌دهد. بر عکس، باکتری‌ها معمولا در خون بیماران مبتلا به سینوزیت یا عفونت گوش میانی وجود ندارد. اندوکاردیت می‌تواند در بیماران دارای دریچه‌های قلبی نرمال یا قبلا آسیب دیده رخ دهد. تخریب بافت دریچه شایع است.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های خلط راه سریعی برای تشخیص پنومونی پنوموکوکوسی و مننژیت می‌باشد. ارگانیسم‌ها مشخصا به شکل کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت طویل احاطه شده به وسیله یک کپسول شفاف، مشاهده می‌شوند، از اینرو آن‌ها ممکن است گرم منفی نیز به نظر برسند (به ویژه در کشت‌های کهنه‌تر) زیرا آن‌ها تمایلی برای رنگ شدن به خوبی ندارند. علاوه بر این، ممکن است مورفولوژی آن‌ها در بیمارانی که درمان آنتی بیوتیکی دریافت می‌کنند، از بین برود. رنگ‌آمیزی گرم تاییدی با استرپتوکوکوس پنومونیه می‌تواند با واکنش کوئلانگ (Quellung Reaction) (اصطلاح آلمانی برای تورم) تایید شود. در این تست، آنتی‌بادی‌های ضد کپسولی پلی والان با باکتری‌ها مخلوط شده و سپس این مخلوط از نظر میکروسکوپی بررسی می‌شود. مشاهده حاله بزرگ‌تر در اطراف باکتری‌ها، یک واکنش مثبت برای *استرپتوکوکوس پنومونیه* محسوب می‌شود. یک تست جایگزین آن است که یک قطره از صفرا را با سوسپانسیونی از باکتری‌ها مخلوط می‌کنند. صفرا *استرپتوکوکوس پنومونیه* را حل خواهد نمود و هیچ ارگانیسمی در رنگ‌آمیزی گرم دیده نخواهد شد (یک تست سریع که بطور قابل توجهی مفیدتر است).

شناسایی آنتی‌ژن

پلی ساکارید C پنوموکوکوسی[1] در ادرار ترشح می‌شود و با استفاده از یک ایمونواسی تهیه شده بصورت تجاری، قابل شناسایی می‌باشد. برای دست یابی به بالاترین حساسیت، نیازمند این است که ادرار قبل از اینکه آزمایش شود به وسیله اولترافیلتراسیون تغلیظ شود. حساسیت تا ۷۰ درصد در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکوسی باکتریمیک گزارش شده است، هر چند، اختصاصیت به ویژه در بیماران کودک می‌تواند پائین باشد. به این دلیل، آزمایش برای کودکان مبتلا به عفونت‌های مشکوک توصیه نمی‌شود. حساسیت این تست برای بیماران مبتلا به مننژیت پنوموکوکوسی در صورتی است که CSF آزمایش شود به ۱۰۰ درصد می‌رسد، با این وجود، اگر در این بیماران ادرار آزمایش شود، تست دارای حساسیت و اختصاصیت ضعیفی می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

آزمایش‌های PCR برای شناسایی ایزوله‌های *استرپتوکوکوس پنومونیه* در نمونه‌های بالینی از قبیل CSF گسترش یافته‌اند. تست‌های مولتی پلکس تجاری برای تشخیص مننژیت ویروسی و باکتریایی در سال‌های اخیر به شکل گسترده‌ای ارائه شده است و ممکن است قابل اعتمادترین تست تشخیصی سریع باشد.

کشت

نمونه‌های خلط باید داخل یک محیط مغذی غنی شده که خون به آن اضافه شده تلقیح شوند. *استرپتوکوکوس پنومونیه* در کشت‌های خلط از تنها نیمی از بیماران مبتلا به پنومونی به دست آمده است، زیرا ارگانیسم نیازهای غذایی سخت گیرانه‌ای دارد و به سرعت توسط باکتری‌های دهانی آلوده کننده، پوشیده می‌شود. محیط‌های انتخابی جهت ایزوله نمودن ارگانیسم از نمونه‌های خلط تا اندازه‌ای با موفقیت به کار رفته است، اما برای افتراق استرپتوکوکوس پنومونیه از دیگر استرپتوکوکوس‌های آلفا همولیتیک که اغلب در نمونه حضور دارند، مهارت تکنیکی خاصی نیاز است. برای اینکه ارگانیسم مسئول سینوزیت یا اوویت تشخیص قطعی داده شود می‌بایست یک آسپیراسیون از سینوس یا گوش میانی تهیه شود. نمونه‌های تهیه شده از نازوفارنکس یا گوش خارجی نباید کشت داده شوند. اگر درمان آنتی بیوتیکی قبل از جمع‌آوری نمونه آغاز نشده باشد، ایزوله کردن *استرپتوکوکوس پنومونیه* از مایع مغزی نخاعی دشوار نیست، از اینرو، بیش از نیمی از بیماران عفونی که حتی یک تک دوز از آنتی بیوتیک‌ها را دریافت نموده اند، کشت‌های منفی خواهند داشت. به این دلیل تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک هم اکنون به عنوان تست انتخابی برای تشخیص مننژیت شناخته می‌شوند.

شناسایی

ایزوله‌های *استرپتوکوکوس پنومونیه* هنگامی که اتولیزین‌ها پس از تماس با صفرا فعال می‌شوند به سرعت لیز می‌شوند (تست حلالیت در صفرا [Bile Solubility Test]).

1- Pneumococcal C Polysaccharide

بنابراین ارگانیسم را می‌توان به وسیله قرار دادن یک قطره از صفرا روی یک کلنی ایزوله شده، شناسایی کرد. اغلب کلونی‌های *استرپتوکوکوس پنومونیه* ظرف چند دقیقه حل می‌شوند، در حالیکه دیگر استرپتوکوکوس‌های آلفا همولیتیک بدون تغییر باقی می‌مانند. *استرپتوکوکوس پنومونیه* همچنین می‌تواند بوسیله حساسیت خود در برابر اپتوچین (Optochin) شناسایی شود (اتیل هیدروکوپرئین دی هیدروکلراید (Ethylhydrocupreine Dihydrochloride)). ایزوله روی پلیت بلاد آگار بصورت خطی کشت داده می‌شود و یک دیسک اشباع شده با اپتوچین در وسط کشت قرار می‌گیرد. پس از انکوباسیون شبانه یک هاله از رشد باکتریایی مهار شده در اطراف دیسک دیده می‌شود. تست‌های تشخیصی بیوشیمیایی، سرولوژیک، یا مولکولی تکمیلی برای شناسایی قطعی می‌توانند انجام شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

از نظر تاریخی پنی‌سیلین درمان انتخابی برای بیماری پنوموکوکوسی بود، با این وجود، در سال ۱۹۷۷، محققان در آفریقای جنوبی ایزوله‌هایی از *استرپتوکوکوس پنومونیه* مقاوم به آنتی بیوتیک‌های متعدد از جمله پنی‌سیلین را گزارش نمودند. اگرچه، مقاومت سطح-بالا نسبت به پنی‌سیلین (MIC حداقل ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر) نسبتا غیر شایع بود امّا این وضعیت در ابتدای سال ۱۹۹۰ به شدت تغییر کرد. هم اکنون مقاومت به پنی‌سیلین در بیشتر از نیمی از سویه‌های ایزوله شده در ایالات متحده آمریکا و دیگر کشورها، مشاهده می‌شود. مقاومت نسبت به پنی‌سیلین‌ها با کاهش تمایل آنتی بیوتیک برای پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین موجود در دیواره سلول باکتریایی، مرتبط می‌باشد. بیماران عفونی شده با باکتری‌های مقاوم، در خطر افزایش یافته یک پیامد نامناسب هستند. مقاومت نسبت به ماکرولیدها (مثلا اریترومایسین)، تتراسایکلین‌ها و سفالوسپورین‌های کمتر وسیع (مثلا سفتریاکسون) شایع شده است. از اینرو، برای عفونت‌های پنوموکوکوسی شدید، درمان با ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها توصیه می‌شود تا اینکه نتایج تست تعیین حساسیت در آزمایشگاه، بدست آیند. برای درمان تجربی معمولاً ونکومایسین به همراه سفتریاکسون استفاده می‌شود و این درمان به وسیله درمان تک دارویی با یک سفالوسپورین موثر، فلوروکینولون یا ونکومایسین ادامه پیدا می‌کند.

تلاش برای پیشگیری و کنترل بیماری روی تولید واکسن‌های ضد کپسولی موثر متمرکز شده است. دو نوع واکسن مورد استفاده قرار می‌گیرند: واکسن‌های پلی‌ساکاریدی مولتی والان و واکسن‌های کونژوگه مولتی والان. پلی ساکاریدها آنتی‌ژن‌های غیر وابسته به T می‌باشند که لنفوسیت‌های B بالغ را تحریک می‌کنند اما لنفوسیت‌های T را تحریک نمی‌نمایند. کودکان بسیار کم سن و سال نسبت به آنتی‌ژن‌های غیر وابسته به سلول T واکنش نسبتا ضعیفی نشان می‌دهند، بنابراین این واکسن‌های پلی‌ساکاریدی برای این جمعیت غیرموثر است. بر عکس، کونژوگه کردن پلی ساکاریدها به پروتئین‌ها، یک پاسخ سلول T کمکی را تحریک می‌کند و در نتیجه آن یک پاسخ اولیه قوی شده میان کودکان و پاسخ بوستر موثر در زمان ایمن سازی مجدد را سبب می‌شود. این روش استفاده از واکسن‌های کونژوگه برای ایمن سازی‌های کودکان، همچنین برای دیگر پاتوژن‌های نوزادی همانند *هموفیلوس آنفلوانزا* به کار رفته است. برای کودکان زیر ۲ سال سری‌هایی از واکسیناسیون اولیه و یادآور با واکسن کونژوگه پنوموکوکوسی پیشنهاد می‌شود. درحالیکه برای کودکان بزرگتر و بالغین واکسن پلی‌ساکاریدی پنوموکوکوسی توصیه می‌گردد. جهت راهنمایی ویژه به وب‌سایت CDC مراجعه نمایید. کارآیی این واکسن‌ها بوسیله سروتایپ‌های شایع *استرپتوکوکوس پنومونیه* مسئول در بیماری تهاجمی در جمعیت تعیین شده است. در حالیکه این واکسن‌ها معمولا در ایالت متحده آمریکا و جمعیت‌های اروپایی موثر می‌باشند، آن‌ها در کشورهای در حال توسعه کمتر موثر می‌باشند، زیرا سروتیپ‌های شایع در واکسن‌ها موجود نمی‌باشند. علاوه بر این، اگر چه واکسن ۲۳-والانی در بزرگسالان نرمال ایمنی زا است و ایمنی طولانی مدت است، واکسن در برخی بیماران که در خطر بالای ابتلا به بیماری پنوموکوکوسی هستند شامل (۱) بیماران فاقد طحال، بیماری سلول داسی شکل، بدخیمی خونی و عفونت HIV، (۲) بیمارانی که تحت پیوند کلیوی قرار دارند، و (۳) افراد مسن، کمتر موثر می‌باشد.



شکل ۹-۱۶. رنگ‌آمیزی گرم از کشت خون با *انتروکوکوس فکالیس*.

انتروکوکوس

فیزیولوژی و ساختار

انتروکوکوس‌ها کوکسی‌های گرم مثبت هستند که به طور تیپیک به صورت جفت و زنجیره‌های کوتاه مرتب شده‌اند (شکل ۹-۱۶). مورفولوژی میکروسکوپی این ایزوله‌ها اغلب از *استرپتوکوکوس پنومونیه* قابل افتراق نمی‌باشد. کوکسی‌ها هم به صورت هوازی و هم به صورت بی‌هوازی، در یک محدوده دمایی گسترده (۱۰ تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) در طیف گسترده‌ای از pH (۴/۶ تا ۹/۹) و در حضور غلظت‌های بالایی از کلرید سدیم (Nacl) و نمک‌های صفراوی رشد می‌کنند. بنابراین شرایط کلینیکی بسیار کمی وجود دارند که باعث مهار رشد انتروکوکوس‌ها می‌شوند. گلوکز به L- لاکتیک اسید به عنوان محصول عمده انتهایی، تخمیر می‌گردد (انتروکوکوس‌ها معمولاً به عنوان *باکتری‌های اسید لاکتیک* شناخته می‌شوند). پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون کلونی‌های بزرگ می‌توانند به صورت غیر همولیتیک، آلفا همولیتیک یا در موارد نادری بتا همولیتیک ظاهر شوند.

بیماریزایی و ایمنی

اگرچه انتروکوکوس‌ها طیف گسترده‌ای از فاکتورهای بیماریزایی موجود در استافیلوکوکوس‌ها یا استرپتوکوکوس‌ها را ندارند، اما بیماری تهدیدکننده زندگی مرتبط با سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، یک مشکل اساسی در بیماران بستری در بیمارستان می‌باشد. بیماریزایی با دو خصوصیت عمومی در ارتباط است: (۱) توانایی اتصال به بافت‌ها و تشکیل بیوفیلم‌ها و (۲) مقاومت آنتی‌بیوتیکی. تعدادی از فاکتورهایی که با اتصال و تشکیل بیوفیلم مرتبط هستند شامل پروتئین‌های سطحی، گلیکولیپیدهای غشایی، ژلاتیناز، و پیلی می‌باشند. به علاوه، انتروکوکوس‌ها یا به صورت ذاتی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های شایع مورد استفاده (برای مثال، اگزاسیلین، سفالوسپورین‌ها) مقاومند یا دارای ژن‌های مقاومت اکتسابی (برای مثال، به آمینوگلیکوزیدها، ونکومایسین) می‌باشند. پاکسازی انتروکوکوس‌ها از خون و بافت‌ها به هجوم سریع نوتروفیل‌ها و اپسونیزاسیون باکتری‌ها بستگی دارد، بنابراین بیمارانی که دچار نقص ایمنی هستند، به ویژه به عفونت‌های انتروکوکسی حساس می‌باشند.

اپیدمیولوژی

همان طور که از اسم آن‌ها برمی‌آید انتروکوکوس‌ها باکتری‌های روده‌ای می‌باشند که معمولا در مدفوع جمع‌آوری شده از انسان‌ها و حیوانات مختلف به دست می‌آیند. *انتروکوکوس فکالیس* در روده بزرگ در غلظت‌های بالا (مثلا 10^5 تا 10^7 ارگانیسم در هر گرم مدفوع) و در مجرای ادراری تناسلی یافت می‌شود. پراکندگی انتروکوکوس فیسیوم شبیه *انتروکوکوس فکالیس* است اما ارگانیسم‌ها به میزان کمتری یافت می‌شوند. ریسک فاکتورهای مهم برای عفونت‌های انتروکوکوسی شامل استفاده از کاتترهای ادراری یا داخل وریدی، بستری شدن طولانی‌مدت، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به ویژه آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور ذاتی علیه انتروکوکوس‌ها غیرفعال می‌باشند، هستند.

شیوع بسیاری از دیگر گونه‌های انتروکوکسی ناشناخته است، اگرچه این باور وجود دارد که آن‌ها روده‌ها را به میزان کمی کلونیزه می‌کنند. دو نوع که به طور شایع در روده‌های انسان جدا شده‌اند انتروکوکوس *گالیناروم و انتروکوکوس کازلیفلاووس* می‌باشند. این دو گونه نسبتا غیر بیماریزا

حائز اهمیت هستند زیرا اگر چه آن‌ها ندرتا با بیماری‌های انسانی همراه هستند اما به طور ذاتی نسبت به ونکومایسین (Vancomycin) مقاوم هستند و می‌توانند با گونه‌های مهمتر یعنی *انتروکوکوس فکالیس* و *انتروکوکوس فیسیوم* اشتباه شوند.

بیماری‌های بالینی

انتروکوکوس‌ها پاتوژن‌های مهمی به ویژه در بیماران بستری در بیمارستان هستند. در واقع انتروکوکوس‌ها یکی از شایع‌ترین عوامل عفونت‌های کسب شده در بیمارستان (عفونت بیمارستانی [Nosocomial Infection]) می‌باشند (کادر ۱-۱۶ را ببینید). مجرای ادراری، شایع‌ترین مکان عفونت‌های انتروکوکوسی می‌باشد و عفونت‌های انتروکوکوسی به ویژه در بیمارانی که دارای کتترها یا دیگر وسایل ادراری هستند شایع می‌باشد. این عفونت‌ها ممکن است به صورت بدون علامت، سیستیت بدون عارضه، یا سیستیت مرتبط با پیلونفریت باشند. عفونت‌های پریتوئن معمولاً چندمیکروبی *(یعنی همراه با باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی دیگر است)* بوده و با نشت باکتری‌های روده‌ای یا در نتیجه تروما یا به دلیل بیماری درگیر کننده آستر روده‌ای در ارتباط است. انتروکوکوس‌های جداسازی‌شده از خون ممکن است ناشی از انتشار یک عفونت موضعی مجرای ادراری، پریتوئن یا یک زخم باشد یا نشان‌دهنده عفونت اولیه قلب *(اندوکاردیت)* باشد. اندوکاردیت یک عفونت بسیار جدی است زیرا بسیاری از انتروکوکوس‌ها به اغلب آنتی‌بیوتیک‌های متداول مورد استفاده مقاومند (مورد بالینی ۴-۱۶).

تشخیص آزمایشگاهی

انتروکوکوس‌ها به سرعت روی محیط‌های غیر انتخابی مانند بلاد آگار و شکلات آگار رشد می‌کند. اگرچه که انتروکوکوس‌ها ممکن است در نمونه‌های رنگ‌آمیزی گرم شده شبیه *استرپتوکوکوس پنومونیه* باشد، امّا ارگانیسم‌ها می‌توانند به راحتی بر پایه واکنش‌های بیوشیمیایی ساده افتراق داده شوند. برای مثال انتروکوکوس‌ها مقاوم به اپتوچین (Optochin) هستند (*استرپتوکوکوس پنومونیه* حساس است) و هنگامی که در تماس با صفرا قرار می‌گیرند حل نمی‌شود (*استرپتوکوکوس پنومونیه* حل می‌شود) و ال-پیرولیدونیل آریل آمیداز [PYR] تولید می‌کنند (تنها استرپتوکوکوسی که PYR مثبت است، *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌باشد). تست PYR (PYR test) معمولا یک تست نقطه‌ای است که در طی ۵ دقیقه قابل انجام می‌باشد. کوکسی‌های کاتالازمنفی، PYR مثبت، که به صورت جفت جفت و زنجیره‌های کوتاه مرتب شده‌اند احتمالا می‌توانند به عنوان انتروکوکوس‌ها شناخته شوند. ویژگی‌های فنوتیپی (برای مثال تولید پیگمان، تحرک)، تست‌های بیوشیمیایی و توالی‌یابی اسید نوکلئیک برای افتراق دادن بین *انتروکوکوس فکالیس*، *انتروکوکوس فیسیوم* و دیگر گونه‌های انتروکوکوس لازم است، اما این موضوع خارج از محدوده این متن است.

مورد بالینی ۴-۱۶. اندوکاردیت انتروکوکوسی

زیمر و همکارانش، اپیدمیولوژی عفونت‌های انتروکوکوسی و سختی‌های درمان بیمار مبتلا به اندوکاردیت انتروکوکوسی را توصیف نمودند. بیمار مرد ۴۰ ساله‌ای بود که هپاتیتC، فشار خون بالا و بیماری کلیوی مرحله پایانی داشت که تب و لرز او در مدت همودیالیز افزایش یافت. ۲ ماه قبل از این اتفاق وی با آمپی سیلین، لووفلوکساسین و جنتامایسین برای اندوکاردیت ناشی از استرپتوکوکوس گروه B درمان شده بود. در کشت‌های انجام شده طی همودیالیز انتروکوکوس فکالیس رشد نمود که نسبت به لووفلوکساسین و جنتامایسین مقاوم بود. از آنجایی که بیمار واکنش آلرژیک نسبت به آمپی‌سیلین داشت، با لاینزولید درمان شد. اکوکاردیوگرافی روی دریچه‌های میترال و سه لتی تغییرات رشدی نشان داد. طی ۳ هفته خروجی قلبی بیمار بدتر شد، بنابراین بیمار نسبت به آمپی‌سیلین حساسیت‌زدایی شد و درمان به سمت آمپی‌سیلین و استرپتومایسین تغییر یافت. پس از ۲۵ روز بستری، دریچه‌های قلب آسیب دیده بیمار تعویض شد و درمان به مدت ۶ هفته دیگر ادامه یافت. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف در این بیمار با سابقه دریچه‌های قلبی آسیب دیده این بیمار را مستعد ابتلا به اندوکاردیت ناشی از انتروکوکوس نمود و درمان به دلیل مقاومت ارگانیسم جدا شده نسبت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های معمول مورد استفاده پیچیده شده بود.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان ضد میکروبی برای عفونت‌های انتروکوکوسی پیچیده است زیرا بیشتر آنتی بیوتیک‌ها در غلظت‌های مناسب بالینی باکتریسیدال نیستند. درمان برای عفونت‌های شدید به صورت سنتی شامل ترکیب سینرژیستی از یک آمینوگلیکوزید و یک آنتی بیوتیک فعال روی دیواره سلولی (مثلاً آمپی سیلین، ونکومایسین) می‌باشد، با این حال، برخی آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر روی دیواره سلولی هیچ فعالیتی بر علیه انتروکوکوس‌ها ندارند (مثلاً نفسیلین، اگزاسیلین، سفالوسپورین‌ها)، آمپی‌سیلین و پنی‌سیلین معمولاً اثری بر روی *انتروکوکوس فیسیوم* ندارند، و مقاومت به ونکومایسین (مخصوصاً در انتروکوکوس فیسیوم) شایع می‌باشد. علاوه بر این بیش از ۲۵ درصد انتروکوکوس‌ها نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند و مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها و ونکومایسین خصوصاً مشکل ساز است زیرا مرتبط با پلاسمیدها می‌باشد و می‌توانند به دیگر باکتری‌ها منتقل شود.

آنتی بیوتیک‌های جدیدتر به ویژه برای درمان انتروکوکوس‌های مقاوم به آمپی سیلین، ونکومایسین یا آمینوگلیکوزیدها گسترش یافته‌اند. آن‌ها شامل لاینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین و کوئینوپریستین/ دالفوپریستین می‌باشند. متاسفانه مقاومت در برابر لاینزولید به طور پیوسته رو به افزایش است و کوئینوپریستین/ دالفوپریستین هیچ اثری روی *انتروکوکوس فکالیس* (شایع‌ترین گونه انتروکوکوسی ایزوله شده) ندارد. انتروکوکوس‌های حساس به آمپی‌سیلین و مقاوم به آمینوگلیکوزیدها، می‌توانند با آمپی‌سیلین به همراه داپتومایسین، ایمی‌پنم، یا لاینزولید درمان شوند. انتروکوکوس‌های مقاوم به آمپی‌سیلین و حساس به آمینوگلیکوزیدها می‌توانند با یک آمینوگلیکوزید همراه با ونکومایسین (اگر فعال باشد)، لاینزولید، یا داپتومایسین درمان شوند. اگر ایزوله هم به آمپی‌سیلین و هم به آمینوگلیکوزیدها مقاوم باشد، آنگاه درمان می‌تواند شامل داپتومایسین، لاینزولید، یا ونکومایسین همراه با یک عامل فعال دیگر باشد.

کنترل و پیشگیری عفونت‌های انتروکوکوسی دشوار است. محدودیت دقیق درمان آنتی بیوتیکی و به کارگیری فعالیت‌های مناسب کنترل عفونت (برای مثال ایزوله نمودن بیماران مبتلا، استفاده از روپوش‌ها و دستکش‌ها توسط کسانی که با بیماران در ارتباط هستند) می‌تواند خطر کلونیزه شدن با این باکتری‌ها را کاهش دهد، اما از بین بردن کامل عفونت‌ها بعید به نظر می‌رسد. علاوه بر این هنگامی که یک بیمار با سویه مقاوم به ونکومایسین *انتروکوکوس فیسیوم* یا *انتروکوکوس فکالیس* کلونیزه می‌شود ریشه‌کنی آن بسیار مشکل است.

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک مرد ۶۲ ساله با تاریخچه‌ای از بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD) به دلیل تب ۴۰ درجه سانتی‌گراد، لرز، حالت تهوع و استفراغ و کاهش فشار خون به بخش اورژانس مراجعه کرد. بیمار همچنین خلط زرد و چسبنده تولید نمود که از نظر کمی، بیش از ۳ روز متوالی افزایش یافته بود. سرعت تنفس وی ۱۸ تنفس در دقیقه و فشار خون او ۵۲ /۹۴ میلی‌متر جیوه بود. معاینه رادیوگرافی قفسه سینه ترشحات گسترده‌ای را در ریه تحتانی چپ که هر دو لوب تحتانی و لینگولار را شامل می‌شد، نشان داد. کشت‌های خون متعدد و کشت خلط استرپتوکوکوس پنومونیه را نشان داد. ایزوله به سفازولین، ونکومایسین و اریترومایسین حساس بود اما نسبت به پنی‌سیلین مقاوم بود.

۱. چه شرایط زمینه‌ای این بیمار را به پنومونی و باکتریمی ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه بیشتر حساس نمود؟ کدام از دیگر جمعیت‌های بیماران حساس به این عفونت‌ها می‌باشند؟ این ارگانیسم چه عفونت‌های دیگری ایجاد می‌کند و چه جمعیت‌هایی بیشتر حساس هستند؟

۲. محتمل‌ترین مکانیسم عامل مقاومت این ایزوله به پنی‌سیلین چیست؟

۳. عفونت‌هایی که توسط استرپتوکوکوس پایوژنز، استرپتوکوکوس آگالاکتیه، استرپتوکوکوس آنژینوسوس، استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه، و استرپتوکوکوس‌های ویریدنس ایجاد می‌شوند کدامند؟

۴. فاکتورهای اصلی بیماریزایی استرپتوکوکوس پنومونیه، استرپتوکوکوس پایوژنز، و استرپتوکوکوس آگالاکتیه کدامند؟

۵. استرپتوکوکوس پایوژنز می‌تواند موجب سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی شود. چگونه این بیماری با بیماری ایجادشده توسط استافیلوکوکوس‌ها متفاوت است؟

۶. کدام دو بیماری غیر چرکی می‌توانند پس از بیماری موضعی استرپتوکوکوس پایوژنز گسترش یابند؟

پاسخ‌ها

۱. بیماری ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه اغلب در بچه‌های جوان و افراد مسن یعنی جمعیت‌هایی که نمی‌توانند آنتی‌بادی‌های محافظتی علیه کپسول‌های پنوموککی را ارتقا دهند، شایع می‌باشند. علاوه بر این، بیماران مبتلا به بیماری ریوی زمینه‌ای از قبیل COPD در این بیماران یا سابقه عفونت تنفسی ویروسی که سبب تضعیف پاکسازی محافظتی اپی‌تلیوم تنفسی مژه‌دار می‌باشند به پنومونی ناشی از این ارگانیسم حساس می‌باشند. دیگری عفونت‌های ایجادشونده به وسیله استرپتوکوکوس پنومونیه شامل عفونت گوش میانی (عمدتا در بچه‌های جوان)، سینوزیت (همه گروه‌های سنی)، مننژی (همه گروه‌های سنی اما عموماً در افراد جوان و بزرگسال) و باکتریمی (معمولاً پس به دنبال پنومونی و مننژیت رخ می‌دهد) می‌باشند. بیماران دارای شرایطی که با پاکسازی باکتریایی دخالت می‌کنند از قبیل الکلیسم، برداشتن طحال، بیماری احتقانی قلب، دیابت ملیتوس و بیماری کلیوی مزمن در خطر بالا برای بیماری منتشر می‌باشند.

۲. استرپتوکوکوس پنومونیه می‌تواند DNA کدکننده پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین تغییریافته (مثلا PBP1a, PBP2b, PBP2x) را از طریق ترانسفورماسیون (تبادل DNA بین باکتری‌ها) به دست آورد. این PBPs جدید سبب حساسیت کمتر

پاسخ‌ها

باکتری‌ها به پنی‌سیلین‌ها و برخی سفالوسپورین‌ها می‌گردند.

۳. استرپتوکوکوس پیوژنز (استرپتوکوکوس گروه A) سبب بیماری‌های چرکی و غیرچرکی می‌گردد. شایع‌ترین عامل فارنژیت باکتریایی و عارضه سیستمیک تب مخملکی می‌گردد. دیگر بیماری‌های چرکی شامل پیودرما، باد سرخ، سلولیت، فاسیت نکروزدهنده، لنفادنیت و پنومونی می‌باشند. بیماری‌های غیرچرکی شامل تب روماتیسمی و گلومرولونفریت حاد می‌باشند. استرپتوکوکوس آگالاکتیه (استرپتوکوکوس گروه B) مهم‌ترین پاتوژن‌ها در نوزادان می‌باشند و سبب ایجاد بیماری زودرس (باکتریمی، پنومونی، مننژیت) و بیماری‌های دیررس (باکتریمی، مننژیت) می‌گردد. استرپتوکوکوس آگالاکتیه همچنین سبب ایجاد بیماری در زنان باردار، عفونت‌های شایع مجرای ادراری، همچنین اندوکاردیت، مننژیت و اوستئومیلیت می‌گردد. مردان و زنان مسن نیز به بیماری حساس می‌باشند و در آنها به صورت پنومونی، عفونت‌های استخوان و مفصل و عفونت به وسیله گلومرولونفریت حاد (اما نه تب روماتیسمی که در بیماری ناشی از استرپتوکوکوس پیوژنز دیده می‌شود) پیچیده می‌شود. استرپتوکوکوس آنژینوسوس سبب ایجاد آبسه‌ها در بافت‌های عمقی می‌گردد و استرپتوکوکوس‌های ویریدنس سبب انواعی از بیماری‌ها که شایع‌ترین آنها اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد، پوسیدگی دندان و تشکیل آبسه می‌باشد، می‌گردند.

۴. فاکتور بیماریزایی اصلی استرپتوکوکوس پنومونیه کپسول می‌باشد که یک محافظت آنتی‌فاگوسیتیک فراهم می‌آورد. ادهسین‌های پروتئینی روی سطح باکتری‌ها با اتصال به سلول‌های اپی‌تلیال سبب تسهیل کلونیزاسیون می‌گردند. فسفوریل کولین موجود در دیواره سلول باکتریایی به سطح انواعی از سلول‌ها (اندوتلیال، لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها) متصل می‌گردد و امکان ورود به این سلول‌ها را فراهم می‌کند و در آنجا باکتری‌ها از اوسپونیزاسیون و فاگوسیتوز محافظت می‌گردند. اسید تایکوئیک، قطعات پپتیدوگلیکان و پنومولیزین پاسخ التهابی را تحریک کرده و منجر به تشکیل آبسه می‌گردند. استرپتوکوکوس پایوژنز دارای طیف بزرگی از فاکتورهای بیماریزایی می‌باشد. آنتی‌ژن‌های باکتریایی (مثلاً لیپوتایکوئیک اسید، پروتئین‌های M، پروتئین F) اتصال به سلول‌های میزبان را واسطه‌گری می‌نمایند. پروتئین‌های M همچنین سبب جلوگیری از اوپسونیزاسیون و فاگوسیتوز باکتری‌ها می‌گردند. باکتری‌ها همچنین انواعی از توکسین‌ها و آنزیم‌های سایتولتیک شامل اگزوتوکسین‌های تب‌زا، استرپتولیزین‌ها (O ،S) استرپتوکینازها (A ،B)، داکسی ریبونوکلئازها (A تا D)، C5a پپتیداز و هیالورونیداز، را تولید می‌نمایند. استرپتوکوکوس آگالاکتیه عمدتا در میزبان‌هایی که نمی‌توانند پاسخ آنتی‌بادی ضدکپسولی ارائه نمایند (نوزادان و افراد مسن) ایجاد بیماری می‌نمایند. نقش آنزیم‌های هیدرولیتیک (مثلاً داکسی ریبونوکلئازها، هیالورونیداز، نورآمینیداز، پروتئازها، همولیزین‌ها) ناشناخته است.

۵. شوک توکسیک استرپتوکوکوسی که به عنوان یک عفونت استرپتوکوکوس پیوژنز تعریف می‌شود شروع ناگهانی شوک و نقص ارگان (شامل نقص کلیوی، کوآگولوپاتی‌ها، درگیری کبد، بیماری ریوی، نکروز بافت نرم، راش – اریتماتوز منتشر) می‌باشد. برخلاف شوک توکسیک استافیلوکوکوسی که مرتبط با توکسین یک سندروم شوک توکسیک (TSST-1) می‌باشد، بیماری استرپتوکوکوسی به وسیله وجود باکتری‌ها در خون و بافت‌های درگیر مشخص می‌شود.

۶. تب روماتیسمی و گلومرولونفریت حاد عوارض بیماری ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز می‌باشند. تب روماتیسمی مرتبط با فارنژیت استرپتوکوکوسی، اما نه عفونت‌های پوستی، می‌باشد. گلومرولونفریت حاد هم مرتبط با عفونت‌های فارنژیال و هم عفونت‌های پیودرمال می‌باشد، اما سویه‌های خاص مسئول این عارضه، متفاوت می‌باشند.

فصل ۱۷ باسیلوس

یک خانواده چهار نفره دو ساعت پس از صرف شام دچار دردهای شکمی شدید همراه با تهوع و استفراغ شدند. بیماری کمتر از یک روز طول کشید.

۱. باسیلوس سرئوس با دو فرم از مسمومیت غذایی در ارتباط است. اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی هر یک را بحث کنید.

۲. باسیلوس سرئوس با عفونت‌های چشم نیز مرتبط می‌باشد. اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی آن را بحث نمایید. کدام فاکتور بیماریزایی در این عفونت‌ها، با اهمیت می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. فرم استفراغی مسمومیت غذایی با مصرف برنج آلوده به باسیلوس سرئوس مرتبط است. انتروتوکسین مقاوم به حرارت زمانی که باکتری‌ها قادر به رشد در برنج هستند، تولید می‌گردد. چون این حالت یک مسمومیت می‌باشد، دوره کمون و مدت بیماری کوتاه است. فرم اسهالی بیماری با گوشت و سبزیجات آلوده مرتبط است. این فرم بیماری به وسیله اسهال، تهوع و دردهای شکمی مشخص می‌گردد و کمون و دوره بیماری طولانی‌تر است، چون باکتری‌ها در بیمار تکثیر می‌یابند.

۲. عفونت‌های چشمی باسیلوس سرئوس به طور تیپیک با آسیب تروماتیک به چشم یعنی جایی که یک جسم خارجی آلوده به خاک، به چشم آسیب می‌زند، مرتبط است و سبب ورود باکتری‌ها به چشم می‌گردد. پیشرفت بیماری به سرعت انجام می‌گیرد، زیرا تخریب بافت توسط توکسین نکروتیک، سرئولیزین و فسفولیپاز C ایجاد می‌شود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

باسیلوس آنتراسیس

کلمات کلیدی

- تولیدکننده اسپور، دارای کپسول، توکسین ادم، توکسین کشنده، عامل آنتراکس، بیوتروریسم.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت، تولیدکننده اسپور، غیر متحرک، غیر همولیتیک.
- کپسول پلی پپتیدی متشکل از پلی D - گلوتامیک اسید در نمونه‌های بالینی مشاهده می‌شود.
- سویه‌های بیماریزا تولید سه اگزوتوکسین می‌کنند که از ترکیب شدن آنها با هم توکسین ادم (ترکیب آنتی‌ژن محافظتی و فاکتور ادم) و توکسین کشنده (ترکیب آنتی‌ژن محافظتی و فاکتور کشنده) تولید می‌شوند.
- کپسول پلی پپتیدی فاگوسیتوز باکتری‌ها را مهار می‌کند.

اپیدمیولوژی

- باسیلوس آنتراسیس عمدتا گیاهخواران را عفونی می‌کند و انسان‌ها به عنوان میزبان‌های تصادفی آلوده می‌شوند.
- به ندرت در کشورهای توسعه‌یافته جدا می‌شود اما در مناطق فقیر جایی که واکسیناسیون حیوانات انجام نمی‌شود شایع است.
- بزرگترین خطر آنتراکس در کشورهای صنعتی استفاده از باسیلوس آنتراسیس به عنوان عامل بیوتروریسم است.

بیماری‌ها

- سه شکل از بیماری آنتراکس شناسایی

شده است: پوستی (شایع‌ترین در انسان‌ها)، معدی - روده‌ای (شایع‌ترین در گیاهخواران) و تنفس (بیوترووریسم).

تشخیص

- ارگانیسم‌ها در غلظت‌های بالا در نمونه‌های بالینی (به طور تیپیک از نظر میکروسکوپی مثبت هستند) وجود دارد و به راحتی در کشت رشد می‌کند.
- شناسایی اولیه بر پایه شکل میکروسکوپی (باسیل‌های گرم مثبت، غیرمتحرک) و مورفولوژی کلونی (کلونی‌های چسبنده، غیرهمولیتیک) است، تأیید به وسیله نشان دادن کپسول و نیز با فاژ گاما، تست آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم مثبت برای پلی‌ساکارید دیواره سلولی، یا آزمایش تکثیر اسیدنوکلئیک مثبت انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- آنتراکس تنفسی یا معدی - روده‌ای یا آنتراکس مرتبط با بیوترووریسم باید با سیپروفلوکساسین یا داکسی سایکلین به همراه یک یا دو آنتی‌بیوتیک دیگر (مانند ریفامپین، ونکومایسین، پنی‌سیلین، ایمی‌پنم، کلیندامایسین، کلاریترومایسین) درمان شود.
- آنتراکس پوستی کسب شده به صورت طبیعی را می‌توان با آموکسی‌سیلین درمان کرد.
- واکسیناسیون گله‌های حیوانات و مردم در مناطق اندمیک می‌تواند بیماری را کنترل کند اما حذف اسپورها از خاک‌های آلوده مشکل است.
- واکسیناسیون گله‌های حیوانات و انسان‌های در خطر مؤثر است، اگرچه تولید واکسن با سمیت کم ارجح است.
- درمان‌های جایگزین که با فعالیت توکسین‌های آنتراکس تداخل می‌کنند تحت مطالعه هستند.

باسیلوس سرئوس

کلمات کلیدی

تولیدکننده آسپور، انتروتوکسین، گاستروانتریت، عفونت‌های چشم.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت، متحرک، تولیدکننده اسپور.
- انتروتوکسین‌های حساس به حرارت و مقاوم به حرارت.
- تخریب بافتی به واسطه آنزیم‌های سایتوتوکسیک شامل سرئولیزین و فسفولیپاز C انجام می‌شود.

اپیدمیولوژی

- در خاک‌های سراسر جهان یافت می‌شود.
- افراد در خطر شامل آنهایی هستند که غذای آلوده به باکتری (مانند برنج، گوشت، سبزیجات، سس‌ها) مصرف می‌کنند، آنهایی که صدمات عمیق (مثلاً به چشم) دریافت می‌کنند، آنهایی که تزریقات درون عروقی دریافت می‌کنند، و بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی که با *باسیلوس سرئوس* تماس داشته‌اند.

بیماری‌ها

- می‌تواند ایجاد بیماری‌های معدی - روده‌ای (فرم‌های اسهالی و استفراغی)، عفونت‌های چشمی و بیماری شبه آنتراکس در بیماران دارای ایمنی طبیعی کند.
-

تشخیص

- جداسازی ارگانیسم در محصول غذایی مشکوک یا نمونه‌های غیر مدفوعی (مثلاً چشم، زخم) انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های معدی - روده‌ای به صورت علامتی درمان می‌شوند.
- در عفونت‌های چشمی یا دیگر بیماری‌های تهاجمی نیاز به برداشتن اجسام خارجی و درمان با ونکومایسین، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین یا جنتامایسین است.
- از بیماری معدی - روده‌ای به وسیله آماده‌سازی مناسب غذا (مثلاً غذاها باید فوراً پس از تهیه مصرف شده یا در یخچال قرار داده شوند) پیشگیری می‌شود.

خانواده باسیلاسیه از مجموعه‌ای متنوع متشکل از بیش از ۵۰ جنس که دارای یک خصوصیت مشترک یعنی توانایی تولید اندوسپورها هستند تشکیل شده است (شکل ۱-۱۷). برای اهداف تجربی دانشجویان نیاز دارند بدانند از نظر بالینی مهم است. اگرچه تقریباً ۴۰۰ گونه و زیرگونه در این جنس وجود دارد، تمرکز این فصل فقط بر روی دو گونه

یعنی *باسیلوس آنتراسیس* و *باسیلوس سرئوس* خواهد بود (جدول ۱-۱۷). باسیلوس آنتراسیس (*Bacillus anthracis*)، یعنی ارگانیسمی که عامل بیماری سیاه زخم (Anthrax) است، به عنوان یکی از ترسناکترین عوامل جنگ بیولوژیکی (Biological Warfare) مطرح است. از زمان آزاد سازی اسپورهای *باسیلوس آنتراسیس* در سیستم پستی آمریکا در سال ۲۰۰۱، خطر بالقوه همراه با این ارگانیسم به خوبی شناخته شده است. دیگر گونه مهم آزمایشگاهی در این جنس *باسیلوس سرئوس* است. ارگانیسمی که عامل گاستروانتریت، عفونت‌های شدید چشمی، سپسیس مرتبط با کتتر و به ندرت پنومونی شدید، می‌باشد.



شکل ۱-۱۷. *باسیلوس سرئوس*. نواحی شفاف مشاهده‌شونده در درون باسیل‌های گرم مثبت، اسپورها می‌باشند که رنگ نگرفته‌اند (فلش‌ها).

باسیلوس آنتراسیس

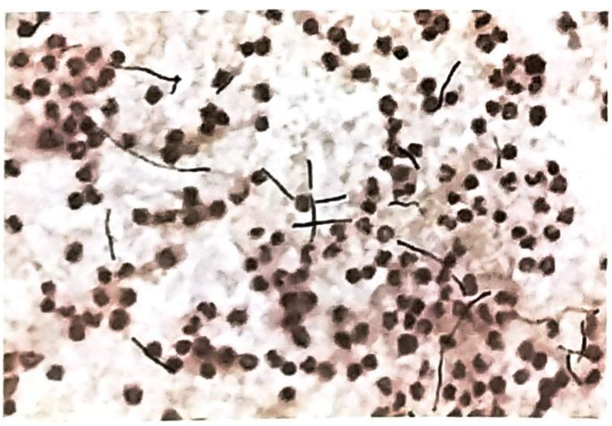
فیزیولوژی و ساختار

باسیلوس آنتراسیس یک ارگانیسم بزرگ است (۱ میکرومتر عرض و ۳ تا ۸ میکرومتر طول) که به صورت باسیل‌های تکی یا دوتایی یا به صورت زنجیره‌های مارپیچ طویل قرار گرفته‌اند (شکل ۲-۱۷). اگر چه اسپورها در کشت‌های ۲ تا ۳ روزه به راحتی دیده می‌شوند، اما در نمونه‌های بالینی قابل مشاهده نمی‌باشند.

به دلیل اهمیت پزشکی منحصر به فرد باسیلوس آنتراسیس، فهم جزئیات عملکردی توکسین‌های این ارگانیسم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. *باسیلوس آنتراسیس* بیماریزا ژن‌هایی را برای سه جزء پروتئینی توکسین روی یک پلاسمید بزرگ بنام pXO1 حمل می‌کند. پروتئین‌های منفرد آنتی‌ژن محافظت کننده (PA)، فاکتور ادم (EF) و فاکتور کشنده (LF) به تنهایی غیر توکسیک هستند اما هنگامی که با هم ترکیب شوند توکسین‌های مهمی را ایجاد می‌کنند. آنتی‌ژن محافظت کننده (PA) بعلاوه فاکتور ادم (EF)، توکسین ادم (Edema Toxin) را تشکیل می‌دهند و آنتی‌ژن محافظت کننده (PA) بعلاوه فاکتور کشنده (LF)، توکسین کشنده (Lethal Toxin) را پدید می‌آورند. PA یک پروتئین ۸۳ کیلو دالتونی (83-kDa protein) است که به یکی از دو گیرنده روی سطوح سلول میزبان که روی بسیاری سلول‌ها و بافت‌ها (برای مثال مغز، قلب، روده‌ها، ریه، ماهیچه اسکلتی، پانکراس و ماکروفاژها) وجود دارد، متصل می‌گردد. پس از این که PA به گیرنده‌های خود متصل شد پروتئازهای میزبان PA را می‌شکنند، قطعه کوچکی را آزاد می‌کنند

جدول ۱-۱۷. گونه‌های مهم باسیلوس

ارگانیسم	ریشه تاریخی
باسیلوس (*Bacillus*)	*bacillum* به معنی باسیل کوچک.
باسیلوس آنتراسیس (*B.anthracis*)	*anthrax* به معنی زغال، دمل بزرگ (اشاره به زخم نکروتیک سیاه که همراه با سیاه زخم پوستی دیده می‌شود).
باسیلوس سرئوس (*B.cereus*)	*cereus* به معنی مومی، به رنگ موم (اشاره به کلونی‌هایی با سطح کدر تیپیک یا Frosted-glass Surface دارد).



شکل ۲-۱۷. *باسیلوس آنتراسیس* در خون بیمار مبتلا به آنتراکس تنفسی.

و قطعه ۶۳ کیلو دالتونی (PA_{63}) روی سطح سلول باقی می‌ماند. قطعات PA_{63} روی سطح سلول در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و یک کمپلکس حلقوی شکل متشکل از هفت قطعه (منفذ اولیه یا پیش منفذ) را ایجاد می‌کنند. این ترکیب هفت جزئی می‌تواند به سه مولکول LF و یا EF متصل شود. هر دو این فاکتورها جایگاه اتصال مشابهی را روی PA_{63} می‌شناسند و بنابراین وقوع اتصال به صورت رقابتی است. شکل گیری کمپلکس، اندوسیتوز و حرکت به سمت بخش اسیدی را تحریک می‌کند. در این محیط کمپلکس هفت جزئی یک منفذ درون غشایی را ایجاد می‌کند و LF و EF را به درون سیتوزول سلول آزاد می‌کند. **LF یک پروئتاز وابسته به روی (Zinc-dependent Protease)** است که توانایی شکافتن پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (Mitogen-activated protein (MAP) kinase) را دارد و منجر به مرگ سلول می‌شود. **EF یک آدنیلات سیکلاز وابسته به کالمودولین (Calmodulin-dependent Adenylate Cyclase)** است که با افزایش دادن سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی(cAMP) درون سلولی، سبب تورم می‌گردد. EF با آدنیلات سیکلازهایی که توسط *بوردتلا پرتوزیس* و *پسودوموناس آئروژینوزا* تولید می‌شود مرتبط است.

دومین فاکتور بیماریزایی که توسط *باسیلوس آنتراسیس* حمل می‌شود، یک **کپسول پلی پپتید (Polypeptide Capsule)** برجسته است (که از پلی-دی-گلوتامیک اسید (Poly-D-glutamic Acid) تشکیل است). این کپسول در نمونه‌های بالینی مشاهده شده است اما در محیط آزمایشگاه تولید نمی‌گردد مگر این که شرایط خاص رشد، به کار گرفته شود. سه ژن (*cap*A، *cap*B و *cap*C) مسئول سنتز این کپسول هستند و روی پلاسمید دومی بنام pXO2 حمل می‌گردند. تنها یک سروتایپ (Serotype) از کپسول شناخته شده است و ظاهرا به این دلیل که تنها از یک گلوتامیک اسید تشکیل شده است.

بیماریزایی و ایمنی

فاکتورهای اصلی مسئول بیماریزایی باسیلوس آنتراسیس شامل کپسول، توکسین ادم و توکسین کشنده می‌باشند. کپسول سبب مهار فاگوسیته شدن سلول‌های در حال تکثیر می‌شود. فعالیت آدنیلات سیکلازی توکسین ادم مسئول تجمع مایعی است که در سیاه زخم مشاهده می‌شود. فعالیت متالوپروتئاز روی (Zinc Metalloprotease Activity) توکسین کشنده با تحریک ماکروفاژها سبب ترشح فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α)، اینترلوکین یک بتا (IL-1β) و دیگر سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌گردد. این توکسین همچنین سبب لیز ماکروفاژها در کشت سلولی انتخابی می‌گردد. در میان پروتئین‌های اصلی باسیلوس آنتراسیس، PA ایمنی‌زاترین آن‌هاست (همانطور که از نامش برمی‌آید). LF و EF هر دو سیستم ایمنی ذاتی میزبان را مهار می‌نمایند.

اپیدمیولوژی

سیاه زخم در اصل بیماری گیاه خواران است و انسان‌ها از طریق تماس با حیوانات آلوده یا محصولات حیوانی آلوده مبتلا می‌شوند. این بیماری در کشورهایی که واکسیناسیون حیوانات انجام نمی‌شود و یا این کار عملی نیست مشکل جدی می‌باشد (برای مثال این بیماری در حیات وحش آفریقا به وجود آمد). در مقابل، عفونت‌های طبیعی با سیاه زخم ندرتا در ایالات متحده دیده می‌شود که تنها چهار مورد بین سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۵ گزارش شده است. با احتساب آلودگی سرویس پست ایالات متحده با اسپورهای سیاه زخم در سال ۲۰۰۱، این آمار به نظر بی مفهوم می‌رسد. خطر در معرض بودن جمعیت گسترده با پاتوژن خطرناک در این دوران بیوتروریسم به شدت افزایش یافته است. تعدادی از ملت‌ها و گروه‌های تروریستی مستقل برنامه‌های جنگی بیولوژیکی دارند. عراق، اتحاد شوروی و گروه تروریستی اوم شینریکیو در ژاپن باسیل سیاه زخم را به عنوان اسلحه به کار برده‌اند. علاوه بر این بیشترین چیزی که ما درباره ابتلا به سیاه زخم از مسیر تنفسی می‌دانیم مربوط به انتشار تصادفی اسپورها در سال ۱۹۷۹ در سوردلوسک در اتحاد شوروی سابق (حداقل ۷۹ مورد سیاه زخم با ۶۸ مرگ) و آلودگی تروریستی کارمندان خدمات پست ایالات متحده با نامه‌های حاوی *باسیل سیاه زخم* (۱۱ بیمار با سیاه زخم تنفسی و ۱۱ بیمار با سیاه زخم پوستی) می‌باشد.

کادر ۱-۱۷. بیماری‌های باسیلوس: خلاصه‌های بالینی

باسیلوس آنتراسیس

سیاه زخم جلدی: پاپول بدون درد به سمت زخمی اولسری که توسط وزیکول‌ها احاطه شده پیشرفت نموده و سپس اسکار تشکیل می‌گردد. لنفادنوپاتی دردناک، ادم و علائم سیستمیک ممکن است گسترش یابد.

سیاه زخم معدی- روده‌ای: زخم‌ها در محل تهاجم شکل می‌گیرند (مثلا دهان، مری، روده) که منجر به لنفادنوپاتی ناحیه‌ای، ادم و سپسیس می‌شود.

سیاه زخم تنفسی: علایم غیر اختصاصی ابتدایی بوسیله شروع سریع سپسیس همراه با تب، ادم و لنفادنوپاتی (غدد لنفاوی مدیاستینال) ادامه پیدا می‌نماید، علائم مننژیت در نیمی از بیماران مشاهده می‌شود و بیشتر بیماران مبتلا به سیاه زخم تنفسی می‌میرند مگر این که درمان فورا آغاز شود.

باسیلوس سرئوس

گاستروانتریت: شکل استفراغی بوسیله شروع سریع استفراغ و درد شکمی و دوره کوتاه مشخص می‌گردد، شکل اسهال بوسیله شروع طولانی‌تر و دوره‌ای از اسهال و کرامپ‌های شکمی مشخص می‌شود.

عفونت‌های چشمی: تخریب سریع و پیشرونده چشم پس از ورود باکتری از طریق تروما به درون چشم، رخ می‌دهد.

بیماری ریوی شدید: بیماری ریوی شبه-سیاه زخم شدید در بیماران دارای ایمنی طبیعی ایجاد می‌شود.

بیماری ناشی از *باسیلوس آنتراسیس* در انسان (کادر ۱-۱۷) از طریق یکی از این سه راه کسب می‌شود: تلقیح (Inoculation)، بلعیدن (Ingestion) و تنفس (Inhalation). حدود ۹۵ درصد از عفونت‌های سیاه زخم در انسان از طریق تلقیح اسپورهای باسیلوس به پوست در معرض با خاک آلوده و یا فراورده‌های آلوده حیوانی همانند پوست، موی بز و پشم صورت می‌گیرد.

سیاه زخم گوارشی (Ingestion Anthrax) در انسان بسیار نادر است اما در گیاه‌خواران بلعیدن متداول‌ترین راه انتقال می‌باشد. از آنجایی که که این ارگانیسم می‌تواند اسپورهای مقاوم تشکیل دهد، خاک یا فرآورده‌های حیوانی آلوده می‌توانند برای سال‌های زیادی عفونی باقی بمانند.

سیاه زخم تنفسی (Inhalation Anthrax) از نظر تاریخی تحت عنوان بیماری پشم ریسان (Wool-sorters' Disease)

مورد بالینی ۱-۱۷. سیاه زخم تنفسی

Bush و همکاران، نخستین مورد سیاه زخم استنشاقی را در حمله بیوتروریسمی سال ۲۰۰۱ در ایالات متحده گزارش نمودند. بیمار مردی ۶۳ ساله بود که در فلوریدا زندگی می‌کرد و تاریخچه ۴ روزه‌ای از تب، میالژی و بی حالی بدون علائم مشخص ناحیه‌ای داشت. همسرش وی را به بیمارستان منطقه‌ای آورده بود زیرا او با تب، استفراغ و گیجی از خواب بیدار شده بود. در معاینه فیزیکی، دمای ۳۹ درجه سانتیگراد، فشار خون ۱۵۰/۸۰ میلی‌متر جیوه، ضربان ۱۱۰ ضربه در هر دقیقه و تنفس ۱۸ تنفس در دقیقه وجود داشت. هیچ اختلال تنفسی ذکر نشد. درمان برای مننژیت باکتریایی احتمالی آغاز شد. در نخستین رادیوگرافی سینه فیلتراسیون بازیلاز و مدیاستینوم پهن مشاهده شد. در رنگ‌آمیزی گرم از CFS نوتروفیل‌ها و باسیل‌های گرم مثبت بزرگ مشاهده شد. مورد مشکوک به سیاه زخم بود و درمان با پنی‌سیلین آغاز شد. در طی گذشت ۲۴ ساعت از پذیرش، کشت خون و CSF از نظر باسیلوس آنتراسیس مثبت بود. ظرف نخستین روز بستری، بیمار mal seizure بزرگی داشت و لوله گذاری شد. روز دوم بستری کاهش فشار خون و افزایش نیتروژن خون گسترش یافت که با نقص کلیوی همراه بود. روز سوم بیمارستان، کاهش فشار خون شدید گسترش یافت و بیمار دچار ایست قلبی کشنده شد. این بیمار نشان می‌دهد که در سیاه زخم تنفسی علیرغم تشخیص سریع و درمان ضد میکروبی مناسب وضعیت بیمار می‌تواند بدتر گردد. اگر چه مجرای تنفسی مسیر آلودگی اولیه می‌باشد، اما بیمار دچار پنومونی نمی‌شود و رادیوگرافی غیر نرمال سینه به علت مدیاستینیت هموراژیک می‌باشد.

نامیده می‌شد زیرا بیشتر عفونت‌های انسانی از طریق استنشاق اسپورهای باسیلوس آنتراسیس در طی فرآوری موهای بز به وجود می‌آمد. در حال حاضر این راه منبعی غیر معمول برای عفونت‌های انسانی است، اگرچه به نظر می‌رسد استنشاق متحمل‌ترین راه عفونت با سلاح‌های بیولوژیکی است. اعتقاد بر این است که دوز عفونی ارگانیسم پایین می‌باشد. انتقال شخص به شخص رخ نمی‌دهد، زیرا تکثیر باکتری در غدد لنفاوی مدیاستینال رخ می‌دهد تا اینکه در درخت برونکوپولموناری اتفاق بیافتد.

بیماری‌های بالینی

عموما سیاه زخم جلدی (Cutaneous Anthrax)

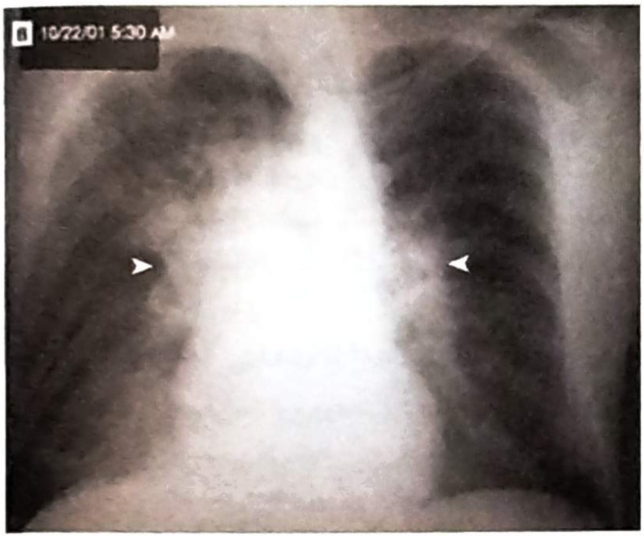


شکل ۳-۱۷. سیاه زخم جلدی که اریتما، ادم و تخریب وزیکولی واضح را نشان می‌دهد.

با بوجود آمدن یک پاپول بدون درد در محل تلقیح آغاز می‌شود که به سرعت به یک زخمی که توسط وزیکول‌ها احاطه شده و سپس به یک اسکار نکروتیک تبدیل می‌شود (شکل ۳-۱۷؛ مورد بالینی ۱-۱۷). علائم سیستمیک، لنفادنوپاتی دردناک و ادم شدید ممکن است گسترش یابد. میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به سیاه زخم جلدی درمان نشده ۲۰ درصد است.

علائم بالینی سیاه زخم معدی - روده‌ای (Gastrointestinal Anthrax) بسته به محل عفونت تعیین می‌شوند. در صورتی که ارگانیسم‌ها به مجرای گوارشی فوقانی تهاجم نمایند، زخم‌ها در دهان یا مری شکل گرفته و منجر به لنفادنوپاتی ناحیه ای، ادم و سپسیس می‌گردد. در صورتی که ارگانیسم به سکوم یا ایلئوم انتهایی تهاجم کند، بیمار علائمی چون تهوع، استفراغ و بی حالی نشان می‌دهد که به سرعت به سمت بیماری سیستمیک پیشرفت می‌نماید. اعتقاد بر این است که مرگ و میر ناشی از سیاه زخم معدی- روده‌ای به ۱۰۰ درصد برسد.

برخلاف دو فرم دیگر سیاه زخم، سیاه زخم تنفسی می‌تواند با یک دوره نهفته طولانی مدت (۲ ماه یا بیشتر) همراه باشد که در طی آن بیمار عفونی شده بصورت بدون علامت باقی می‌ماند. اسپورها می‌توانند به صورت خفته در راه‌های بینی باقی بمانند یا به مسیرهای هوایی تحتانی برسند، که در آنجا ماکروفاژهای آلوئلی اسپورهای تنفس شده را بلعیده و آن‌ها را به غدد لنفاوی مدیاستینال منتقل می‌کنند. علائم بالینی اولیه بیماری غیر اختصاصی می‌باشند و شامل تب، میالژی، سرفه غیر ترشحی و بی



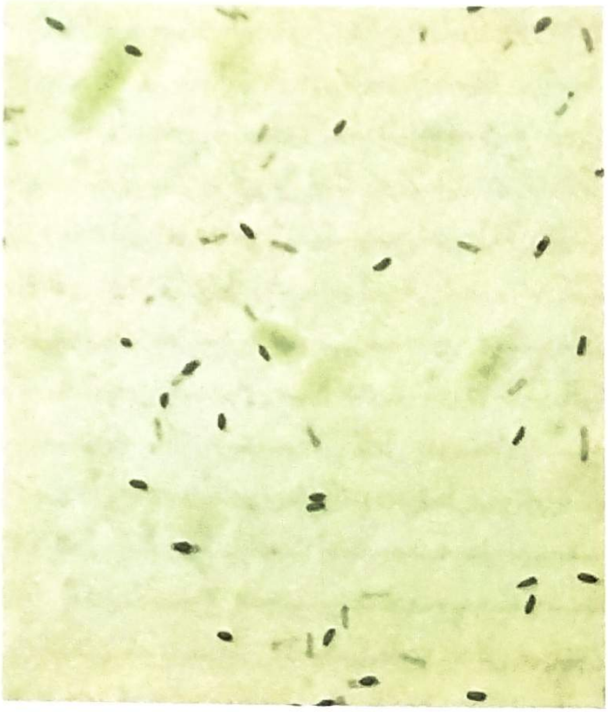
شکل ۴-۱۷. سیاه زخم تنفسی که غدد لنفاوی مدیاستینال بزرگ شده را نشان می‌دهد (*نوک فلش‌ها*).

حالی هستند. مرحله دوم بیماری مهیج‌تر بوده و با یک دوره به سرعت بدتر شونده از تب، ادم، بزرگ شدن شدید غدد لنفاوی مدیاستینال (این دلیل مدیاستینوم پهنی است که در رادیوگرافی ریه مشاهده می‌شود، شکل ۴-۱۷)، نقص تنفسی و سپسیس همراه می‌باشد. اگر چه مسیر عفونت از طریق تنفسی است اما پنومونی به ندرت بوجود می‌آید. در نیمی از بیماران مبتلا به سیاه زخم تنفسی، مننژیت مشاهده می‌شود. تقریبا تمام بیماران، در طی ۳ روز از آغاز علائم به سمت شوک و مرگ پیش می‌روند، مگر اینکه به سیاه زخم مشکوک شده و درمان سریعاً آغاز گردد. شواهد سرولوژیک نشان می‌دهد که فرم تحت بالینی یا فاقد علامت از بیماری سیاه زخم تنفسی، وجود ندارد. به طور بالقوه تمام بیماران مبتلا به بیماری به سمت مرگ پیش می‌روند مگر اینکه سریعا مداخله پزشکی صورت گیرد.

تشخیص آزمایشگاهی

عفونت‌های ناشی از *باسیلوس آنتراسیس* بوسیله حضور بیش از حد ارگانیسم‌ها در زخم‌ها، خون و غده‌های لنفاوی درگیر، شناخته می‌شود. سیاه زخم یکی از معدود بیماری‌های باکتریایی است که در آن ارگانیسم‌ها در رنگ‌آمیزی گرم خون محیطی قابل مشاهده هستند (شکل ۲-۱۷ را مشاهده کنید). بنابراین جستجوی ارگانیسم‌ها بوسیله میکروسکوپ و کشت، مشکل نمی‌باشد. سختی تشخیص، در افتراق دادن *باسیلوس آنتراسیس* از دیگر

اعضای گروه *باسیلوس سرئوس* وابسته از نظر تاکسونومی می‌باشد. شناسایی ابتدایی *باسیلوس آنتراسیس* بر اساس میکروسکوپی و مورفولوژی کلونی است. ارگانیسم‌ها به شکل باسیل‌های گرم مثبت باریک بلند دیده می‌شوند که بصورت تکی یا زنجیره‌های طویل قرار گرفته‌اند. اسپورها در نمونه‌های بالینی مشاهده نمی‌شوند اما تنها در کشت‌هایی که در اتمسفری با دی اکسید کربن (CO_2) پایین انکوبه شده‌اند، دیده می‌شوند و با استفاده از رنگ‌آمیزی اختصاصی اسپور می‌توان اسپورها را بهتر مشاهده کرد (مثلا رنگ سبز مالاشیت (Malachite Green Stain)، شکل ۵-۱۷ را مشاهده کنید). کپسول *باسیلوس آنتراسیس* در شرایط بدن موجود زنده تولید می‌شود اما معمولا در کشت دیده نمی‌شود. کپسول را می‌توان با یک رنگ متضاد از قبیل مرکب هندی (کپسول مانع از ورود ذرات رنگ می‌گردد به گونه‌ای که زمینه، و نه محدوده اطراف باکتری، سیاه دیده می‌شود)، رنگ متیلن‌بلو مک‌فادین (M'Fadyean Methylene Blue)، تست فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم (DFA) طراحی شده علیه پلی پپتید کپسولی، مشاهده نمود. نمونه روی پلیت آگار تلقیح شده، کلونی‌های رشد کرده بر روی آگار خون گوسفند، بزرگ، بدون رنگدانه و با سطحی خشک شبیه شیشه خورد شده (Ground Glass) و دارای حاشیه‌های نامنظم با بیرون زدگی‌هایی در طول خطوط هستند. کلونی‌ها کاملا چسبنده بوده و به آگار می‌چسبند و اگر لبه توسط یک لوپ باکتری شناسی بلند گردد، کلونی همانند سفیده تخم مرغ پخته شده ثابت باقی خواهد ماند. برخلاف *باسیلوس سرئوس* کلونی‌ها غیر همولیتیک (Non Hemolytic) هستند. *باسیلوس آنتراسیس* در تست‌های حرکت نظیر مشاهده میکروسکوپی باسیل‌های منفرد در یک قطره سوسپانسیون تهیه شده از محیط کشت بصورت غیر متحرک (Nonmotile) دیده می‌شوند. تشخیص قطعی ارگانیسم‌های غیر متحرک، غیر همولیتیک مشابه *باسیلوس آنتراسیس*، باید در یک آزمایشگاه مرجع سلامت ملی صورت گیرد. این مهم بوسیله نشان دادن تولید کپسول (توسط میکروسکوپ یا DFA) و هم چنین لیز باکتری توسط فاژ گاما (Gamma Phage) یا یک تست DFA مثبت برای پلی ساکارید اختصاصی دیواره



شکل ۵-۱۷. باسیلوس سرئوس. اسپورها در رنگ‌آمیزی اختصاصی اسپور، رنگ سبز مالاشیت را به خود می‌گیرند و سلول‌های در حال رشد، خاکستری یا بی‌رنگ می‌باشند.

سلولی باسیلوس آنتراسیس، امکان پذیر می‌گردد. علاوه بر این تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک (برای مثال واکنش زنجیره پلیمراز [PCR]) طراحی شده و در آزمایشگاه‌های مرجع انجام می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

اگرچه پنی‌سیلین داروی انتخابی برای *باسیلوس آنتراسیس* بود، امّا مقاومت به پنی‌سیلین در سویه‌های موجود به صورت طبیعی، همچنین مقاومت به سولفونامیدها و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف مشاهده شده است. علاوه بر این، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر را می‌توان در سویه‌های مشتق از آزمایشگاه انتخاب کرد، بنابراین این موضوع باید برای سیاه‌زخم مرتبط با بیوتروریسم، در نظر گرفته شود. پیشنهاد کنونی برای درمان تجربی بیماران مشکوک به سیاه زخم تنفسی به کار بردن سیپروفلوکساسین یا داکسی سایکلین همراه با یک یا دو آنتی‌بیوتیک دیگر می‌باشد (نظیر ریفامپین، ونکومایسین، پنی‌سیلین، ایمی‌پنم، کلیندامایسین، کلاریترومایسین). اگرچه مقاومت به پنی‌سیلین در سیاه‌زخم اکتسابی به طور طبیعی مشاهده

شده، اما پنی‌سیلین خوراکی (آموکسی‌سیلین) هنوز برای سیاه‌زخم جلدی اکتسابی به طور طبیعی، پیشنهاد می‌شود.

کنترل بیماری انسانی کسب شده بصورت طبیعی نیازمند کنترل بیماری حیوانی است که شامل واکسیناسیون گله‌های حیوانی در مناطق اندمیک و سوزاندن یا دفن کردن حیواناتی که در اثر سیاه زخم مرده اند، می‌باشد. ریشه کنی کامل سیاه زخم بعید به نظر می‌رسد، زیرا اسپورهای ارگانیسم می‌توانند برای سال‌های زیادی در خاک باقی بمانند. علاوه بر این، ریشه کنی کامل عفونت‌های سیاه زخم به دلیل عفونت‌های تهدید کننده مرتبط با بیوتروریسم که در حال حاضر یک واقعیت است، بعید به نظر می‌رسد.

واکسیناسیون همچنین به منظور حفاظت (۱) افرادی که در مناطق اندمیک بیماری زندگی می‌کنند، (۲) افرادی که با فرآورده‌های حیوانی وارده شده از کشورهایی که در آنجا سیاه زخم اندمیک است، کار می‌کنند، و (۳) پرسنل نظامی، به کار برده شده است. اگر چه که واکسن کنونی موثر به نظر می‌رسد، فعالیت برای تولید واکسنی با سمیت کمتر ادامه دارد. راهکارهای دیگر به منظور غیر فعال کردن توکسین سیاه زخم، بر روی آنتی‌ژن حفاظت کننده و جایگاه گیرنده آن تمرکز دارند. تزریق غیر فعال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی علیه آنتی‌ژن حفاظت کننده *باسیلوس آنتراسیس* از مرگ مدل حیوانی مبتلا به سیاه زخم تنفسی جلوگیری نموده و بخوبی توسط داوطلبین انسانی تحمل شده است. همچنین کمپلکس‌های پپتیدی سنتتیک که گیرنده‌های سطح سلولی برای آنتی‌ژن حفاظت کننده را هدف قرار می‌دهند جهت خنثی سازی توکسین سیاه زخم در مدل‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفته است. شرح چگونگی کاربرد این راهکارهای جایگزین، برای درمان بیماری انسان، هنوز باقی مانده است.

باسیلوس سرئوس

گونه‌های *باسیلوس* به غیر از *باسیلوس آنتراسیس* بصورت اولیه پاتوژن‌های فرصت طلبی هستند که ظرفیت‌های نسبتا پایینی جهت بیماریزایی دارند. اگر چه مشخص شده که بیشتر این گونه‌ها می‌توانند ایجاد بیماری نمایند، *باسیلوس سرئوس* مشخصا مهمترین پاتوژن بوده

جدول ۲-۱۷. مسمومیت غذایی باسیلوس سرئوس

اشکال بیماری	فرم استفراغی	فرم اسهالی
غذای آلوده	برنج	گوشت، سبزیجات
دوره کمون (ساعت)	۶> (متوسط ۲ ساعت)	۶< (متوسط ۹ ساعت)
علائم	استفراغ، تهوع، کرامپ‌های شکمی	اسهال، تهوع، کرامپ‌های شکمی
مدت (ساعت)	۱۰-۸ (متوسط ۹ ساعت)	۳۶-۲۰ (متوسط ۲۴ ساعت)
انتروتوکسین	مقاوم به حرارت	حساس به حرارت

و گاستروانتریت، عفونت‌های چشمی و سپسیس مرتبط با کتتر درون وریدی، شایع‌ترین بیماری‌های ناشی از آن بوده و در موارد نادری پنومونی شدید نیز مشاهده می‌شود.

بیماریزایی و ایمنی

گاستروانتریت ناشی از از *باسیلوس سرئوس* بوسیله یک یا دو انتروتوکسین (Enterotoxin) واسطه گری می‌شود (جدول ۲-۱۷). انتروتوکسین مقاوم به حرارت (Heat-stable) و مقاوم به پروتئولیز (Proteolysis-resistant) که سبب ایجاد فرم استفراغی (Emetic Form) بیماری می‌گردد و انتروتوکسین حساس به حرارت (Heat-labile) که باعث ایجاد فرم اسهالی (Diarrheal Form) بیماری می‌شود. انتروتوکسین حساس به حرارت شبیه انتروتوکسین‌های تولید شده توسط اشریشیاکلی و ویبریو کلرا می‌باشد که هر کدام سبب تحریک سیستم آدنوزین مونوفسفات آدنیلات سیکلاز-حلقوی (Adenylate Cyclase-cyclic Adenosine Monophosphate System) در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای شده و منجر به اسهال آبکی فراوان می‌گردند. مکانیسم عمل انتروتوکسین مقاوم به حرارت ناشناخته است.

پاتوژنز عفونت‌های چشمی ناشی از *باسیلوس سرئوس* کاملا شناخته نشده است. حداقل سه توکسین شامل توکسین نکروتیک (Necrotic Toxin) یک انتروتوکسین حساس به حرارت)، سرئولیزین (Cereolysin) (همولیزین

قوی که با توجه به گونه نامگذاری شده است) و فسفولیپاز C (Phospholipase C) (که یک لسیتیناز (Lecithinase) قوی می‌باشد) دخالت دارند. احتمال می‌رود که تخریب سریع چشم که از ویژگی عفونت‌های ناشی از *باسیلوس سرئوس* می‌باشد در نتیجه دخالت این توکسین‌ها و دیگر فاکتورهای ناشناخته می‌باشد.

گونه‌های باسیلوس می‌توانند به صورت موقتی پوست را کلونیزه نمایند و به عنوان آلوده کننده‌های بی اهمیت از کشت‌های خون جدا شوند. در حضور یک جسم خارجی درون وریدی، این ارگانیسم‌ها می‌توانند مسئول باکتریمی مداوم و علائم سپسیس (یعنی تب، لرز، کاهش فشار خون و شوک) باشند.

اپیدمیولوژی

باسیلوس سرئوس و دیگر گونه‌های باسیلوس ارگانیسم‌هایی هستند که عملا در همه محیط‌ها وجود دارند و عملا تمام عفونت‌ها از یک منبع محیطی (مثلا خاک آلوده) سرچشمه می‌گیرند. جداسازی باکتری‌ها از نمونه‌های بالینی بدون وجود بیماری مشخص معمولا بیان کننده یک آلودگی بی اهمیت است.

بیماری‌های بالینی

همانطور که قبلا ذکر شد، *باسیلوس سرئوس* عامل ایجاد دو فرم از مسمومیت غذایی می‌باشد: بیماری استفراغی (فرم استفراغی (Emetic Form)) و بیماری اسهالی (فرم اسهالی (Diarrheal Form)). در اغلب بیماران فرم استفراغی بیماری در نتیجه مصرف برنج آلوده می‌باشد. بیشتر باکتری‌ها در طی پخت اولیه برنج از بین می‌روند اما اسپورهای مقاوم به حرارت زنده می‌مانند. در صورتی که برنج پخته شده در یخچال نگهداری نشود، اسپورها شروع به نمو نموده و باکتری به سرعت تکثیر می‌شود. انتروتوکسین مقاوم به حرارت تولید شده در طی گرم نمودن مجدد برنج از بین نمی‌رود. فرم استفراغی بیماری یک اینتوکسی کیشن (Intoxication) است به این معنی که در اثر بلعیدن انتروتوکسین ایجاد می‌شود و نه باکتری. بنابراین، دوره کومون پس از مصرف برنج آلوده کوتاه است (۱ تا ۶ ساعت) و دوره بیماری نیز کوتاه می‌باشد (کمتر از ۲۴ ساعت). علائم شامل استفراغ، تهوع و کرامپ‌های شکمی است. معمولا تب و اسهال دیده نمی‌شود. همچنین نقص کبدی برق آسا (Fulminant Liver Failure) با مصرف غذای آلوده حاوی میزان زیادی از توکسین استفراغی مرتبط می‌باشد که سبب اختلال در متابولیسم اسید چرب میتوکندریایی (Mitochondrial Fatty Acid) می‌گردد. خوشبختانه این یک اختلال نادر است.

فرم اسهالی مسمومیت غذایی ناشی از *باسیلوس سرئوس* یک عفونت واقعی است که در نتیجه بلعیدن باکتری‌های موجود در گوشت، سبزیجات و یا سس‌های آلوده بوجود می‌آید. دارای دوره کمون طولانی‌تری بوده که در طی آن ارگانیسم در مجرای روده‌ای بیماران تکثیر می‌یابد و در نتیجه انتروتوکسین حساس به حرارت تولید می‌کند. انتروتوکسین مسئول اسهال، استفراغ و کرامپ‌های شکمی بوجود آمده است. این فرم بیماری معمولا یک روز یا بیشتر طول می‌کشد.

عفونت‌های چشمی (Ocular Infections) ناشی از *باسیلوس سرئوس* معمولا پس از آسیب‌های نفوذ کننده در اثر ضربه به چشم بوسیله شیء که با خاک آلوده تماس داشته، رخ می‌دهد (مورد بالینی ۲-۱۷). پان اوفتالمی ناشی از *باسیلوس* یک بیماری سریعا پیش رونده است که عموما منجر به از دست دادن کامل حس بینایی طی ۴۸ ساعت پس از آسیب می‌گردد. همچنین عفونت‌های منتشره همراه با تظاهرات چشمی در مصرف‌کنندگان درون وریدی مواد مخدر، بوجود می‌آید.

دیگر عفونت‌های شایع ناشی از *باسیلوس سرئوس* و دیگر گونه‌های باسیلوس عفونت‌های کتتر درون وریدی و شانت دستگاه عصبی مرکزی و اندوکاردیت (در مصرف کنندگان مواد مخدر شایع‌تر می‌باشد) همچنین پنومونی، باکتریمی و مننژیت در بیماران دارای ایمنی سرکوب شده شدید، می‌باشد. همچنین گزارش شده است که خوردن چای (Tea) در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با افزایش خطر ابتلا به بیماری تهاجمی ناشی از باسیلوس سرئوس همراه می‌باشد.

یکی از بیماری‌های نادر ناشی از *باسیلوس سرئوس* که سزاوار توجه ویژه‌ای است پنومونی شدید شبیه سیاه

مورد بالینی ۲-۱۷. اندوفتالمیت تروماتیک ناشی از باسیلوس سرئوس

متاســفانه اندوفتالمیت ناشی از ضربه که سبب ورود باسیلوس ســرئوس به درون چشــم می‌گردد غیر شایع نیست. این یک مورد تیپیک می‌باشــد. یک مرد ۴۴ ساله در هنگام کار کردن در یک باغ سبزی از یک آسیبی که در اثر ضربه به چشم وارد شده بود احســاس ناراحتی می‌نمود. هنگام شخم زدن، فلز به درون چشم او وارد گشته و سبب صدمه به قرنیه و کپسول لنز قدامی و خلفی وی شــده بود. در طی ۱۲ ساعت درد و چرک در چشــم او افزایش پیدا کرد. به منظور برداشتن فشار چشمی و خــارج کردن چرک، جراحی انجام شــد و آنتی‌بیوتیک‌های داخل وریدی (ونکومایسین، سفتازیدیم) و دگزامتازون تجویز گشت. کشت مایع آسپیره شده از نظر باسیلوس سرئوس مثبت بود. پس از جراحی سیپروفلوکساسین به رژیم درمانی او اضافه شد. علیرغم جراحی و مداخله پزشکی سریع و در ادامه تزریق آنتی‌بیوتیک درون وریدی، التهاب درون چشمی ادامه داشت و تخلیه نیاز شد. این بیمار خطراتی که آسیب‌های چشمی ناشی از ضربه به همراه داشــته و نیاز به مداخله تهاجمی در صورتی که چشم سالم باشد را شرح می‌دهد.

زخــم (Severe pneumonia mimicking anthrax) در بیمــاران دارای ایمنی طبیعی می‌باشــد. در مقالات، چهار بیمــار که همه کارگــران معدن بــوده و در تگزاس یا در لوییزیانــا اقامت داشــتند و مبتلا به این بیمــاری بوده‌اند، توصیف شــده‌اند. آنچه جالب‌تر اســت اینکه این سویه‌ها دارای ژن‌هــای توکســین pXO1 باســیلوس آنتراســیس (B.anthracis pXO1 toxin genes) هســتند و همه دارای کپســول (Encapsulated) می‌باشــند اگر چه این کپسول، کپســول پلی-گاما-دی گلوماتیک اسید تیپیک *باسیلوس آنتراســیس* نیســت. این ســویه‌ها خطر بالقوه و احتمال انتقال آســان ژن‌های بیماریزایی *باســیلوس آنتراسیس* به *باســیلوس ســرئوس* که در همه جا حاضر می‌باشد را بیان می‌نمایند.

تشخیص آزمایشگاهی

همانند *باســیلوس آنتراســیس*، *باســیلوس سرئوس* و دیگــر گونه‌ها به راحتی از نمونه‌هــای بالینی، جمع‌آوری شــده از بیماران مبتلا به فرم استفراغی مسمومیت غذایی، کشت داده می‌شــوند. از آنجایی که افراد می‌توانند به طور موقت با باسیلوس سرئوس کلونیزه شوند، برای تایید وجود بیماری منتقله از راه غذا، از غذای آلوده (نظیر برنج، گوشت، ســبزیجات) باید کشت انجام شــود. در عمل، تست‌های شناسایی انتروتوکســین‌های مقاوم به حرارت و حساس به حرارت بصورت روتین انجام نمی‌گردد، بنابراین بیشتر موارد گاستروانتریت ناشی از *باسیلوس سرئوس* براساس معیارهای اپیدمیولوژیک، تشــخیص داده می‌شــوند. ارگانیسم‌های *باسیلوس* به سرعت رشد می‌کنند و به آسانی با رنگ‌آمیزی گرم و کشت نمونه‌های جمع‌آوری شده از چشم‌های عفونی شده، محل‌های کشت درون وریدی و دیگر جایگاه‌ها قابل شناسایی می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

از آنجایی که دوره گاســتروانتریت ناشی از *باسیلوس سرئوس* کوتاه و غیر پیچیده می‌باشد درمان علامتی کافی اســت. درمان دیگر عفونت‌های ناشی از *باسیلوس* با توجه به این واقعیت که آن‌ها دارای یک دوره ســریع و پیشرونده هستند و شیوع بالای مقاومت چند دارویی (مثلا *باسیلوس سرئوس* ژن‌های مقاومت به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را با خود حمل می‌کند)، پیچیده است. برای درمان عفونت‌ها از ونکومایســین، کلیندامایســین، سیپروفلوکساســین و جنتامایســین می‌تــوان اســتفاده کرد. پنی‌ســیلین‌ها و سفالوســپورین‌ها بی تاثیر می‌باشــند. عفونت‌های چشمی می‌بایســت به سرعت درمان شــوند. مصرف سریع غذاها پس از پخت و نگهداری مناســب غذاهای مصرف نشده در یخچال، می‌تواند از مسمومیت غذایی جلوگیری کند.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک خانم ۵۶ ساله کارمند پست به دلیل تب، اسهال و تهوع جهت مراقبت پزشکی مراجعه کرد. به وی درمان علامت دار توصیه شد و از بخش فوریت‌های بیمارستان عمومی مرخص گشت. ۵ روز بعد وی با شکایت از لرز، سرفه‌های خشک و درد قفسه سینه پلوریتیک مجددا به بیمارستان مراجعه نمود. در رادیوگرافی قفسه سینه یک اینفیلتراسیون کوچک در سمت راست و ترشحات دو طرفی مشاهده شد اما هیچ نشانه‌ای از گشادی مدیاستن وجود نداشت. او در بیمارستان پذیرش شد و روز بعد وضعیت تنفسی و ترشحات پلورال وی بدتر شد. یک اسکن توموگرافیک کامپیوتری (CT) از قفسه سینه وی نشان داد که غدد لنفاوی مدیاستینال و گردنی او بزرگ شده‌اند. مایع ریوی و خون برای کشت جمع‌آوری گشت و در طی ۱۰ ساعت از نظر باسیل‌های گرم مثبت با زنجیره‌های طولانی مثبت بود.

۱. برداشت بالینی این است که این خانم به سیاه زخم استنشاقی مبتلا بوده است. چه آزمایش‌هایی باید برای تایید شناسایی باکتری جدا شده انجام شود؟
۲. سه فاکتور بیماریزایی اولیه موجود در باسیلوس آنتراسیس کدامند؟
۳. مکانیسم‌های عمل توکسین‌های تولید شده توسط باسیلوس آنتراسیس را شرح دهید؟
۴. دو فرم مسمومیت غذایی ناشی از باسیلوس سرئوس را توضیح دهید. توکسین مسئول هر کدام از فرم‌های بیماری کدام هستند؟ چرا تظاهرات بالینی این دو بیماری متفاوت است؟
۵. باسیلوس سرئوس می‌تواند موجب عفونت‌های چشمی شود. دو فاکتور خطر برای این بیماری کدامند؟

پاسخ‌ها

۱. از آنجایی که افراد مبتلا به سیاه‌زخم ریوی، سپسیس شدید دارند، کشت خون حساس‌ترین روش برای تشخیص ارگانیسم است. اگرچه تعداد بسیار اندکی از باکتری‌ها، بیماری با تعداد زیادی ارگانیسم‌ها در خون ایجاد می‌کنند، باسیلوس آنتراسیس یک استثناء می‌باشد. این بیماری، یکی از بیماری‌هایی است که در آن رنگ‌آمیزی گرم خون ممکن است ارگانیسم را نشان دهد. همچنین، بیماران مبتلا به سیاه‌زخم ریوی ممکن است علایم مننژی نیز داشته باشند. به همین علت، باید مایع مغزی نخاعی جهت رنگ‌آمیزی گرم و کشت جمع‌آوری شود. اگرچه ترشحات ریوی اغلب جمع‌آوری می‌شوند، نتیجه حاصله از این نمونه‌ها نسبتاً پایین می‌باشد.

۲. باسیلوس آنتراسیس دارای ژن‌هایی است که سه پروتئین را کد می‌کنند: آنتی‌ژن محافظتی (PA)، فاکتور ادم (EF) و فاکتور کشنده (LF). زمانی که PA با EF ترکیب می‌شوند، توکسین ادم تشکیل می‌گردد که موجب افزایش سطح cAMP داخل سلولی و به دنبال آن ادم می‌شود. زمانی که PA با LF ترکیب می‌شود، توکسین کشنده تشکیل می‌گردد که موجب مرگ سلول به وسیله مکانیسم‌های ناشناخته می‌شود. فاکتور ویرولانس دیگری که توسط باسیلوس آنتراسیس تولید می‌شود، یک کپسول پلی‌پپتیدی حاوی پلی D-گلوتامیک اسید است که با فاگوسیتوز تداخل ایجاد می‌کند.

پاسخ‌ها

۳. PA به رسپتورهای خاص میزبان که روی بسیاری از سلول‌ها و بافت‌ها وجود دارند (مانند مغز، روده، ریه، عضله اسکلتی، پانکراس، ماکروفاژها) متصل می‌شود. پس از اتصال به رسپتورها، یک پروتئاز میزبان PA را می‌شکند و یک قطعه ۶۳ کیلودالتونی در سطح سلول باقی می‌ماند. این قطعات تشکیل یک سوراخ متشکل از هفت قطعه را می‌دهند. سپس این قطعات می‌توانند به سه مولکول LF یا EF متصل گردند. LF یا EF به داخل سلول منتقل شده و می‌توانند اثرات خود را نشان دهند. LF یک متالوپروتئاز است که کینازهای MAP کیناز (MAP kinase) را می‌شکند و منجر به مرگ سلول توسط مکانیسم‌های ناشناخته‌ای می‌گردد. EF یک آدنیلات سیکلاز است که سطح cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد و منجر به ادم می‌شود.

۴. باسیلوس سرئوس دو انتروتوکسین تولید می‌کند. انتروتوکسین مقاوم به حرارت و پروتئاز (Heat-stable protease-resistant Enterotoxin) باعث فرم استفراغی بیماری توسط مکانیسم ناشناخته‌ای می‌شود. انتروتوکسین حساس به حرارت شبه انتروتوکسین تولیدشده توسط ویبریو کلرا و اشریشیاکلی است و توسط تحریک سیستم آدنیلات سیکلاز–cAMP و افزایش ترشح مایعات باعث ایجاد فرم اسهالی می‌گردد.

۵. شرایطی که با عفونت‌های چشم باسیلوس سرئوس مرتبط هستند، شامل (۱) صدمات نافذ و تروماتیک چشم با یک شیء آلوده به خاک و (۲) آلودگی داروهای داخل وریدی با باسیلوس سرئوس، می‌باشند.

فصل ۱۸

لیستریا و باکتری‌های گرم مثبت وابسته

لیستریا مونوسایتوژنز، *اریزیپلوتریکس روزیوپاتیا* و *کورینه باکتریوم دیفتریه* سه باسیل گرم مثبت مهم از نظر پزشکی می‌باشند که بیماری‌های بسیار متفاوتی را ایجاد می‌نمایند.

۱. چه جمعیت‌هایی از بیمار به عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها حساس‌تر می‌باشند و چگونه این عفونت‌ها کسب می‌شوند؟

۲. درمان عفونت‌های لیستریا به کدام‌یک از دیگر پاتوژن‌های گرم مثبت بیشترین شباهت را دارد؟

۳. چرا تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های اریزیپلوتریکس مشکل است؟

۴. چرا دیفتری در ایالات متحده مشاهده نمی‌شود اما در کشورهای دیگر دیده می‌شود؟

۵. چرا رنگ‌آمیزی گرم از اگزودای گلو یا کشت خون برای تشخیص دیفتری مفید نیست؟ در صورت مشکوک بودن به دیفتری، تشخیص چگونه خواهد بود؟

۶. کدام فاکتور بیماریزا مسئول تظاهرات بالینی دیفتری می‌باشد؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های لیستریایی با مصرف غذاهای آلوده (برای مثال، پنیر، شیر، بوقلمون، سبزیجات خام) یا انتشار داخل رحمی از مادر به جنین در ارتباط می‌باشد. شایع‌ترین بیماری‌ها، بیماری نوزادی، باکتریمی در زنان باردار و بیماری منتشر شامل مننژیت در این جمعیت‌ها و همچنین در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی هستند. عفونت‌های اریزیپلوتریکس از حیوانات کلونیزه‌شده (مانند خوک و بوقلمون‌ها) به انسان انتقال می‌یابد. اشخاصی که با حیوانات سر و کار دارند (به عنوان مثال قصاب‌ها، افرادی که با گوشت سر و کار دارند، کشاورزان، کارگران مرغداری، افراد جابجاکننده ماهی‌ها، دامپزشکان) در معرض بیشترین خطر هستند. اکثر عفونت‌ها، عفونت‌های موضعی پوست هستند، اگرچه اندوکاردیت نیز می‌تواند رخ دهد.

۲. الگوی حساسیت ضدمیکروبی برای لیستریا، شبیه انتروکوکوس (مثلاً مقاومت به سفالوسپورین‌ها و اگزاسیلین) است.

۳. اریزیپلوتریکس از لحاظ شکل شبیه باسیل‌های گرم منفی است، از این رو تشخیص صحیح می‌تواند به تأخیر بیافتد.

۴. به وسیله ایمن‌سازی افراد به طور فعال با توکسوئید دیفتری، از دیفتری جلوگیری می‌شود. در ایالات متحده، کودکان پنج تزریق از توکسوئید را در ترکیب با آنتی‌ژن‌های کزاز و سیاه‌سرفه (واکسن DPT) دریافت می‌کنند و به دنبال آن واکسن بوستر با کزاز هر ۱۰ سال یک بار انجام می‌گردد. بیماری در کشورهایی که برنامه واکسیناسیون ندارند، مشاهده می‌شود.

۵. مشاهده باسیل‌های گرم مثبت در اگزودای گلو اختصاصی کورینه باکتریوم دیفتریه نیست زیرا گونه‌های کورینه باکتریوم معمولاً در سواب‌های گلو مشاهده می‌گردند. اگرچه میکروبیولوژیست‌های باتجربه ممکن است شک بالایی به باکتری در زمان مشاهده یک نمونه رنگ‌آمیزی شده داشته باشند، اما دقت این تست به جز در موقع شیوع بیماری، پایین خواهد بود. همچنین، عفونت‌ها به طور تیپیک به شکل موضعی در ضایعات گلو باقی می‌مانند، از این رو کشت خون معمولاً منفی می‌باشد. کشت روش معمول آزمایشگاهی برای شناسایی دیفتری است. نشان دادن تولید توکسین با اهمیت است. زیرا سویه‌های غیرتوکسین‌زا شرح داده شده‌اند. علاوه بر این، ژن کدکننده اگزوتوکسین می‌توانند به وسیله تکثیر اسیدنوکلئیک بر پایه PCR شناسایی گردد.

۶. اگزوتوکسین دیفتری عامل بیماری بالینی است. این توکسین، یک توکسین A-B (دو جزئی) بوده که به سطح سلول‌های قلبی و عصبی می‌چسبد و علایم قلبی و نورولوژیک ایجاد می‌کند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

لیستریا مونوسایتوژنز

کلمات کلیدی

کوکوباسیل، بتاهمولیتیک، مننژیت، فرصت‌طلب، بیماری منتقل شونده از طریق غذا.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم مثبت که اغلب به صورت جفت جفت شبیه به استرپتوکوکوس پنومونیه کنار هم آرایش یافته‌اند.
- پاتوژن داخل سلولی اختیاری که می‌تواند به پاک‌سازی به واسطه آنتی‌بادی مقاومت نشان دهد.
- توانایی رشد در ۴ درجه سانتی‌گراد، طیف وسیعی از pH و در حضور نمک را دارد که این موضوع باعث می‌شود غلظت‌های بالایی از باکتری‌ها در غذاهای آلوده وجود داشته باشند.
- سویه‌های بیماریزا تولید فاکتورهای اتصال به سلول (اینترنالین‌ها، همولیزین‌ها (لیستریولیزین O، دو آنزیم فسفولیپاز C) و پروتئینی که حرکت درون سلولی مستقیم شده اکتین (ActA) را واسطه‌گری می‌کند، می‌نمایند.

اپیدمیولوژی

- از خاک، آب و سبزیجات و از انواعی از حیوانات شامل انسان‌ها (حامل معدی - روده‌ای سطح پایین) جدا شده است.
- بیماری با مصرف محصولات غذایی آلوده (مانند پنیر و شیر آلوده، گوشت‌های فرآوری‌شده، سبزیجات خام [به ویژه کلم]) مرتبط است یا از طریق جفت از مادر به نوزاد منتقل می‌شود، موارد اسپورادیک و اپیدمیک در تمام طول سال رخ می‌دهد.
- نوزادان، افراد سالخورده، زنان باردار و بیماران دارای نقص در ایمنی سلولی در خطر بالا برای بیماری هستند.

بیماری‌ها

- بیماری نوزادی می‌تواند منجر به مرگ داخل رحمی یا تشکیل آبسه‌ها در چندین ارگان، مننژیت و سپتی‌سمی شود.
- سایر بیماری‌ها شامل علائم شبه آنفلوآنزا، گاستروانتریت خودمحدودشونده و مننژیت در بیماران دارای نقص ایمنی با واسطه سلولی می‌باشند.

تشخیص

- میکروسکوپی غیر حساس است، کشت ممکن است نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ تا ۳ روز یا غنی‌سازی در ۴ درجه سانتی‌گراد باشد.
- خصوصیات خاص این باکتری شامل حرکت در دمای اتاق، بتا - همولیز ضعیف و رشد در ۴ درجه سانتی‌گراد و در غلظت‌های بالای نمک می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان انتخابی برای بیماری شدید پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین به تنهایی یا همراه با جنتامایسین است.
- افراد در خطر بالا باید از مصرف غذاهای خام یا نیم‌پز با منشأ حیوانی، پنیر نرم و سبزیجات خام شسته نشده اجتناب کنند.

اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا

کلمات کلیدی

باسیل چندشکلی، زئونوتیک، عفونت پوستی، اندوکاردیت.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت، چندشکلی نازک و بلند هستند که تشکیل رشته‌های بلند (مثلا ۶۰ میکرومتر) را می‌دهند.
- اعتقاد بر این است که تولید نورآمینیداز برای اتصال و ورود به درون سلول‌های اپی‌تلیال مهم است و کپسول شبه پلی‌ساکاریدی باکتری‌ها را از فاگوسیتوز محافظت می‌کند.

اپیدمیولوژی

- انواعی از حیوانات به ویژه خوک و بوقلمون را کلونیزه می‌کند.
- در خاک غنی، در موارد ارگانیک یا آب زیرزمینی آلوده‌شده با فاضلاب به دست آمده از حیوانات کلونیزه‌شده، یافت می‌شود.
- پاتوژن غیر شایع در ایالات متحده است.
- بیماری شغلی قصاب‌ها، فرآوری‌کننده‌های گوشت، کشاورزان، کارگران پرورش ماکیان، کسانی که با ماهی سر و کار دارند و دامپزشکان محسوب می‌شود.

بیماری‌ها

- در انسان‌ها بیماری اغلب به طور معمول شامل (۱) عفونت پوستی موضعی، (۲) بیماری پوستی عمومی، یا (۳) سپتی‌سمی مرتبط با اندوکاردیت تحت حاد که دریچه‌های قلبی از قبل سالم بوده‌اند را درگیر می‌کند.

تشخیص

- باسیل‌های گرم مثبت، رشته‌ای طویل در رنگ‌آمیزی گرم انجام‌شده از بیوپسی جمع‌آوری شده از لبه‌های پیش رونده زخم دیده می‌شوند.
- به آهستگی روی بلادآگار و شکلات آگار انکونه شده در حضور ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن رشد می‌کند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین داروی انتخابی برای

بیماری‌هـای موضعی و سیستمیک است، در بیمارانی که به پنی‌سیلین آلرژی دارند سیپروفلوکساسین یا کیندامایسین می‌تواند استفاده شود، و سفتریاکسون یا ایمی‌پنم برای عفونت‌های منتشر می‌تواند به کار رود.

- کارگران وقتی که با حیوانات یا محصولات حیوانی سر و کار دارند باید پوست در معرض آلودگی را بپوشانند.
- کسانی که با خوک سر و کار دارند باید واکسینه شوند.

کورینه باکتریوم دیفتریه

کلمات کلیدی

توکسین دیفتری، فارنژیت، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت چندشکلی هستند.
- فاکتور بیماریزایی اصلی توکسین دیفتری است که یک اگزوتوکسین A-B بوده و پروتئین‌سازی را مهار می‌کند.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان گسترده است و در ناقلین فاقد علامت و بیماران عفونی شده باقی مانده است.
- انسان‌ها تنها مخزن شناخته شده هستند، باکتری را در اوروفارنکس یا روی سطح پوست خود حمل می‌کنند.
- گسترش فرد به فرد از طریق تماس با قطرات تنفسی یا تماس پوستی اتفاق می‌افتد.
- بیماری دریچه‌های واکسینه نشده یا دارای ایمنی نسبی یا بالغین سفرکننده به کشورهایی که بیماری در آنجا اندمیک است، مشاهده می‌شود.
- دیفتری در ایالات متحده و سایر کشورهایی که دارای برنامه‌های واکسیناسیون فعال هستند بسیار غیر شایع است.

بیماری‌ها

- عامل اتیولوژیک دیفتری (اشکال تنفسی و پوستی) است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیر اختصاصی است، گرانول‌های متاکروماتیک *کورینه باکتریوم دیفتریه* و سایر کورینه باکتریوم‌ها مشاهده می‌شود.
- کشت باید بر روی محیط‌های غیر انتخابی (بلاداگار) و انتخابی (سیستئین - تلوریت آگار، محیط تینسدال، کلستین - نالیدیکسیک آگار) انجام شود.
- شناسایی احتمالی *کورینه باکتریوم دیفتریه* می‌تواند بر پایه وجود سیستیناز و عدم وجود پیرازینامیداز باشد، شناسایی قطعی به وسیله تست‌های بیوشیمیایی یا توالی‌یابی ژنی اختصاصی‌گونه انجام می‌شود.
- نشان دادن وجود اگزوتوکسین به وسیله تست الک یا آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز انجام می‌گردد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌ها با آنتی‌توکسین دیفتری به منظور خنثی‌سازی اگزوتوکسین، با پنی‌سیلین یا اریترومایسین به منظور حذف *کورینه باکتریوم دیفتریه* و پایان دادن تولید توکسین درمان می‌شوند، ایمن‌سازی بیماران در حال بهبود با توکسوئید دیفتری به منظور تحریک آنتی‌بادی‌های محافظتی انجام می‌شود.
- تجویز واکسن دیفتری و دوزهای یادآور برای جمعیت حساس انجام می‌شود.

باسیل‌های گرم مثبت، فاقد اسپور و هوازی گروهی هتروژن از باکتری‌ها هستند. بعضی از آن‌ها به عنوان پاتوژن‌های انسانی شناخته شده هستند (مثلا *کورینه باکتریوم دیفتریه*، *لیستریا مونوسایتوژنز*) و گروهی دیگر پاتوژن‌های حیوانی هستند که می‌توانند باعث بیماری در انسان شوند (مانند *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا* و رودوکوکوس اکوئی) و برخی پاتوژن‌هایی فرصت طلب می‌باشند که معمولا بیماران بستری شده یا دارای نقص ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهند (مانند *کورینه باکتریوم* جیکئوم). اگرچه علایم بالینی بیماری‌ها می‌توانند ویژگی‌های خاص خود را داشته باشند، تشخیص و شناسایی ارگانیسم‌ها در آزمایشگاه می‌تواند مشکل زا باشد. یکی از روش‌های مفید برای شناسایی اولیه این باکتری‌ها مورفولوژی میکروسکوپی آن‌هاست. باسیل‌های گرم مثبت شبیه به هم از نظر شکل شامل لیستریا و اریزی پلوتریکس می‌باشند. باسیل‌های گرم مثبتی که دارای شکل نامنظمی هستند به طور تیپیک اعضاء جنس *کورینه باکتریوم* یا جنس‌های بسیار نزدیک به آن می‌باشند

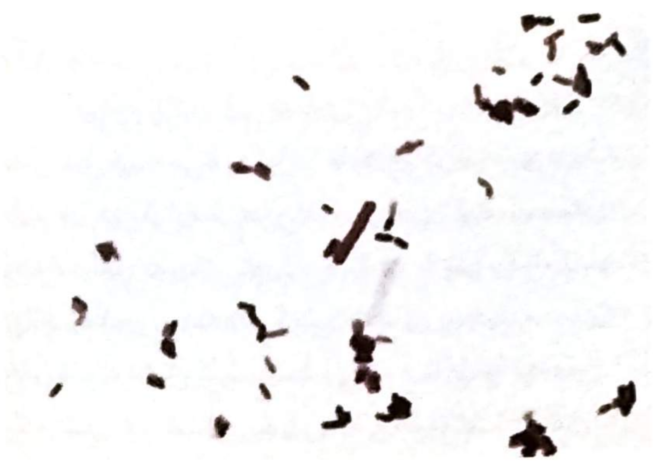
جدول ۱-۱۸. لیستریا و باکتری‌های وابسته

ارگانیسم	ریشه تاریخی
لیستریا *(Listeria)*	لیستریا پس از کاشف انگلیسی آن *Lord Lister* نامگذاری شد.
لیستریا مونوسایتوژنز *(L. monocytogenes)*	*monocytum* به معنی یک سلول قرمز یا مونوسیت، *genniao* به معنی تولید (تولید کننده مونوسیت، عصاره غشایی باکتری سبب تحریک تولید مونوسیت‌ها در خرگوش می‌شود، اما این مورد در بیماری انسان دیده نمی‌شود).
اریزی پلوتریکس *(Erysipelothrix)*	*erythros* به معنی قرمز، *pella* به معنی پوست، *thrix* به معنی مو (ارگانیسم نازک، شبیه مو که باعث ایجاد ضایعات پوستی قرمز یا ملتهب می‌شود).
اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا *(E. rhusiopathiae)*	*rhusios* به معنی قرمز، *pathos* به معنی بیماری (بیماری قرمز).
کورینه باکتریوم *(Corynebacterium)*	*coryne* به معنی گرز، *bakterion* به معنی باسیل کوچک (باسیل کوچک گرزی شکل).
کورینه باکتریوم دیفتریه *(C. diphtheriae)*	*diphtheria* به معنی چرم یا پوست (دلالت بر غشائی چرمین که در ابتدا بر روی حلق ایجاد می‌شود، دارد).
کورینه باکتریوم جیکئوم *(C. jeikeium)*	*jeikium* (گونه‌هایی که در ابتدا تحت عنوان گروه *JK* طبقه‌بندی شدند).
کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم *(C. urealyticum)*	*urea* به معنی اوره، *lyticum* به معنی تجزیه کننده (قادر به تجزیه اوره، گونه‌هایی که به سرعت اوره را هیدرولیز می‌کنند).
آرکانوباکتریوم *(Arcanobacterium)*	*arcanus* به معنی مرموز، *rod* به معنی میله (باکتری مرموز، باکتری با رشد کند که جداسازی آن دشوار است).
روتیا موسیلاجینوزا *(Rothia mucilaginosa)*	پس از *Roth* نامگذاری شد، باکتریولوژیستی که اولین بار این گروه از اگانیسم‌ها را مطالعه کرد، *mucilaginosa* به معنی لزج (ارگانیسم‌های موکوئیدی یا لزج).
تروفیریما ویپلی *(Tropheryma whipplei)*	*trophe* به معنی تغذیه، *eryma* به معنی مانع، *whipple* پس از *George Whipple* کسی که در سال ۱۹۰۷ بیماری سوء جذب را شرح داد نامگذاری گردید، همچنین بیماری ویپل (*Whipple Disease*) نامیده شد.

(جدول ۱-۱۸). این فصل بر روی سه گونه باسیل گرم مثبت شامل *لیستریا مونوسایتوژنز*، *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیه* و *کورینه باکتریوم دیفتریه* تمرکز خواهد کرد. بیماری‌های ایجادشونده به وسیله اینها و باکتری‌های مرتبط در جدول ۲-۱۸ خلاصه شده‌اند.

لیستریا مونوسایتوژنز

جنس لیستریا متشکل از ۲۶ گونه و زیرگونه می‌باشد که در این میان لیستریا مونوسایتوژنز *(Listeria monocytogenes)* مهمترین پاتوژن انسانی است. لیستریا مونوسایتوژنز باسیلی کوتاه (۰/۴ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۵ تا ۲ میکرومتر طول)، غیر منشعب، گرم مثبت و بی‌هوازی اختیاری می‌باشد که قادر به رشد در طیف وسیعی از دماها (۱ تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) و غلظت بالای نمک می‌باشد. باسیل‌های کوتاه به صورت‌های انفرادی، جفت و در **زنجیره‌های کوتاه** ظاهر می‌شوند (شکل ۱-۱۸) و اغلب با *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌توانند اشتباه گرفته شوند. این امر حائز اهمیت می‌باشد زیرا *استرپتوکوکوس پنومونیه* و *لیستریا مونوسایتوژنز* می‌توانند منتژیت ایجاد کنند. ارگانیسم‌ها در دمای اتاق **متحرک (Motile)** هستند اما در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد تحرک کمتری دارند و هنگامی که قطره‌ای مایع بصورت میکروسکوپی بررسی می‌شود دارای حرکت غلتیدن (end over end tumbling) می‌باشند. *لیستریا* مونوسایتوژنز هنگام رشد در پلیت‌های آگار خون گوسفند، یک **همولیز بتا ضعیف**



شکل ۱-۱۸. رنگ‌آمیزی گرم لیستریا مونوسایتوژنز در کشت. لیستریا به صورت باسیل‌های گرم مثبت کوچک دیده می‌شود، برخی به آسانی رنگ خود را از دست داده و گرم منفی به نظر می‌رسند. تعداد زیادتر باسیل گرم منفی که در مرکز تصویر دیده می‌شوند استریشیاکلی می‌باشد.

(weakβ-hemolysis) ایجاد می‌کند این ویژگی‌های متمایز کننده (یعنی مورفولوژی، رنگ‌آمیزی گرم، تحرک و همولیز بتا) در شناسایی اولیه *لیستریا* مفید می‌باشند. اگرچه باکتری‌ها دارای توزیع فراوان در طبیعت می‌باشد، اما بیماری انسانی غیر متداول است و محدود به جمعیت‌های خاص تعریف شده شامل نوزادن، افراد مسن، زنان باردار و بیماران دارای نقص ایمنی سلولی می‌باشد.

بیماریزایی و ایمنی

لیستریا مونوسایتوژنز یک **پاتوژن داخل سلولی اختیاری (Faculative Intracellular)** می‌باشد. به دنبال بلع غذای آلوده، لیستریا مونوسایتوژنز از طریق عمل حفاظتی ژن‌های پاسخ به استرس (Stress–response Genes) می‌تواند در برخورد با آنزیم‌های پروتئولیتیک، اسید معده و نمک‌های صفرا زنده بماند. آنگاه باکتری‌ها قادرند به **سلول‌های میزبان از طریق** تعامل پروتئین‌های روی سطح باکتری‌ها (یعنی اینترنالین A و [InlA]) با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی در سطح سلول میزبان (مثلا اپی‌تلیال کادهرین (Epithelial cadherin) [ادهسین وابسته به کلسیم]) بچسبند. دیگر اینترنالین‌ها (مثلا InlB) می‌توانند گیرنده‌ها را بر روی طیف وسیعی از سلول‌های میزبان تشخیص دهند. مطالعات روی مدل‌های حیوانی نشان داده که عفونت در انتروسیت‌ها یا سلول‌های M در پلاک‌های پایر شروع می‌شود. بعد از نفوذ باکتری به درون سلول‌ها، pH اسیدی فاگولیزوزوم احاطه کننده باکتری سبب فعال‌سازی یک سایتولیزین ایجادکننده منفذ [pore-forming cytolysin] باکتریایی (**لیستریولیزین O (Listeriolysin O)**) و دو آنزیم **فسفولیپاز C (Phospholipase C)** مختلف شده و منجر به رها شدن باکتری در سیتوزول سلول می‌گردد. باکتری شروع به تکثیر و حرکت به سمت غشاء سلول می‌نماید. این حرکت باکتری بوسیله یک پروتئین ActA (در سطح سلول در یک انتهای باکتری قرار گرفته است) واسطه‌گری می‌شود و **تجمع اکتین (Assembly of Actin)** را هدایت می‌کند. انتهاهای دیستال دم اکتین در حین تجمع مجاور انتهای باکتری، ثابت می‌مانند. بنابراین باکتری به سمت غشاء سلولی رانده می‌شود، و در آنجا یک برآمدگی (Filopod) شکل می‌گیرد و باکتری را به درون سلول مجاور می‌راند. پس از اینکه سلول مجاور باکتری را هضم نمود روند **لیز فاگولیزوزوم**، **تقسیم سلولی** و **حرکت جهت‌دار** تکرار می‌شود. پس از عبور از دیواره روده‌ای ورود به درون ماکروفاژها باکتری را به کبد و طحال انتقال داده و منجر به بیماری منتشر می‌شود. ژن‌های مسئول تخریب غشاء (Membrane Lysis)، تقسیم داخل سلولی (Intracellular Replication) و حرکت جهت دار (Directional Movement) با هم جمع می‌شوند و توسط ژنی منفرد به نام **prfA** یا **ژن فاکتور تنظیم‌کننده مثبت (Positive Regulatory Factor Gene)**، تنظیم می‌گردند.

ایمنی هومورال برای کنترل عفونت با *لیستریا مونوسایتوژنز* نسبتا بی‌اهمیت می‌باشد. این باکتری‌ها می‌توانند در ماکروفاژها تکثیر یابند و درون سلول‌ها حرکت کنند و در نتیجه توسط پاکسازی وابسته به آنتی‌بادی از بین نمی‌روند. بدین دلیل بیماران با نقص در **ایمنی سلولی**، اما نه در **ایمنی هومورال**، بویژه حساس به عفونت‌های شدید می‌باشند.

اپیدمیولوژی

لیستریا مونوسایتوژنز از منابع محیطی گوناگون و مدفوع پستانداران، پرندگان، ماهی‌ها و دیگر حیوانات جدا شده است. منبع اصلی عفونت ناشی از این ارگانیسم مصرف غذای آلوده می‌باشد، با این وجود، انتقال از انسان به انسان عمدتا از

مورد بالینی ۱-۱۸. مننژیت لیستریایی در یک مرد دارای نقص سیستم ایمنی

بیمار زیر که توسط Bowie و همکاران توصیف شده، بیانگر نمود بالینی مننژیت لیستریایی است. مردی ۷۳ ساله با آرتروز روماتوئید شدید توسط خانواده اش به بیمارستان محل برده شد زیرا میزان هوشیاری کمی داشت و به مدت ۳ روز از سردرد، تهوع و استفراغ رنج می‌برد. برای درمان آرتروز روماتوئید تحت درمان با داروهایی از قبیل اینفلکسی مب، متوترکسات و پری دنیزون بود. هنگام معاینه فیزیکی بیمار گردنی خشک، ضربان قلبی برابر ۹۲ ضربه در هر دقیقه و فشار خونی برابر ۱۷۹/۷۲ میلی‌متر جیوه داشت و تب دار بود. به دلیل اینکه بیمار مشکوک به مننژیت بود، خون و مایع مغزی نخاعی برای کشت گرفته شدند. رنگ‌آمیزی گرم برای مایع مغزی نخاعی منفی بود اما لیستریا در خون و CSF رشد کرد. به بیمار ونکومایسین داده شد و داروی اینفلکسی مب قطع شد و در نتیجه بیمار بدون مشکل درمان شد. اینفلکسی مب مرتبط با مونوسایتوپنی وابسته به دوز می‌باشد. به دلیل اینکه مونوسیت‌ها عوامل کلیدی در پاک سازی لیستریا می‌باشند، این بیمار دارای نقص سیستم ایمنی بویژه در معرض عفونت با این ارگانیسم بود. مشخصه این بیماری ناتوانی در تشخیص لیستریا در CSF توسط رنگ‌آمیزی گرم می‌باشد.

مادر به بچه در رحم یا در هنگام تولد، اتفاق می‌افتد. تخمین زده شده که ناقلین مدفوعی در ۱ تا ۵ درصد افراد سالم ایجاد می‌شود. از آنجاییکه ارگانیسم در همه جا وجود دارد، احتمالاً در اغلب افراد تماس و کلونیزاسیون گذرا رخ می‌دهد. در ایالات متحده آمریکا هر سال ۷۵۰ عفونت گزارش می‌گردد، با این وجود، بسیاری از عفونت‌های خفیف گزارش نمی‌شوند. شیوع وسیع مرتبط با محصولات غذایی آلوده ثبت شده‌اند. به عنوان مثال در یک شیوع در سال ۱۹۹۹، ۳۰ میلیون پوند گوشت آلوده و در طغیان دوم در چندین مکان در سال ۲۰۰۰، ۱۶ میلیون گوشت مرغ و بوقلمون فرآوری شده، شناسایی و جمع‌آوری شد. در سال ۲۰۱۸ بزرگترین طغیان لیستریا تأیید شده در آفریقای جنوبی گزارش شد که در آن ۹۸۲ مورد تایید شده و ۱۸۹ مورد مرگ مرتبط با مصرف گوشت فرآوری شده آلوده (Bologna) بودند. همچنین وقوع بیماری در افراد در معرض خطر بالا مانند نوزادان، افراد مسن، زنان باردار و بیمارانی با نقص ایمنی سلولی شدید (مانند پیوندی‌ها، لنفوماها، سندروم نقص سیستم ایمنی اکتسابی (AIDS)) نیز بالاست.

لیستریوز انسانی بیماری تک گیری می‌باشد که در طول سال دیده می‌شود اما در ماه‌های گرم‌تر شیوع بیشتری دارد. مواردی از اپیدمی‌های موضعی و پراکنده لیستریوز با مصرف شیر، غیرپاستوریزه یا آلوده یا پنیر، گوشت نپخته (مانند بوقلمون، franks، گوشت‌های منجمد)، سبزیجات خام نشسته شامل کلم مرتبط می‌باشند. اگرچه محصول تازه یک عامل غیر شایع طغیان‌ها می‌باشد، اما در سال ۲۰۱۱ بیماری مرتبط با مصرف طالبی آلوده در ۱۴۷ فرد (۸۶ درصد افراد ۶۰ سال و یا مسن‌تر بودند، ۲۲ درصد میزان مرگ و میر بود) گزارش شد. به دلیل آنکه لیستریا توانایی رشد در طیف وسیعی از pH و در دماهای سرد را دارد، غذاهایی با تعداد محدودی از ارگانیسم‌ها در طی نگهداری طولانی مدت در یخچال می‌توانند به شدت آلوده شوند. اگر غذا خام یا به طور مختصر پخته شده باشد (مانند گوشت گاو و بوقلمون پخته شده در ماکروویو) می‌تواند بیماری ایجاد کند. اگرچه عفونت‌های لیستریایی تقریباً ناشایع هستند اما عامل ایجادکننده مرگ و میر ناشی از بیماری‌های منتقله از طریق غذا در ایالات متحده آمریکا می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

بیماری نوزادی

دو فرم بیماری نوزادی تا به حال توصیف شده است: (۱) بیماری زودرس (Early-onset Disease) که انتقال از طریق جفت در رحم ایجاد می‌شود، و (۲) بیماری دیررس (Late-onset Disease) که هنگام تولد یا کمی پس از تولد ایجاد می‌شود (جدول ۲-۱۸ را ببینید). بیماری زودرس می‌تواند پیامدهایی مانند سقط جنین، متولد شدن بصورت مرده یا تولد زود هنگام را داشته باشد. گرانولوماتوز اینفنتی سپتیکا (Granulomatosis Infantiseptica) فرم شدید لیستریوز زودرس می‌باشد که مشخصه آن تشکیل آبسه‌ها و گرانولوماهای پراکنده در اعضا و بافت‌های متعدد بدن می‌باشد و اگر فورا درمان نشود میزان مرگ و میر بالایی را به همراه خواهد داشت.

بیماری دیررس ۲ تا ۳ هفته پس از تولد، به صورت مننژیت یا مننگوآنسفالیت با سپتی سمی نمایان می‌شود. علایم و نشانه‌های بالینی اختصاصی نیستند؛ بنابراین دیگر

علل ایجاد بیماری سیستم عصبی مرکزی نوزادی نظیر بیماری ناشی از استرپتوکوکوس گروه B باید رد شود.

عفونت‌ها در زنان باردار

اغلب عفونت‌ها در زنان حامله در طی سه ماهه سوم بارداری زمانی که ایمنی سلولی ضعیف‌تر است اتفاق می‌افتد. به طور تیپیک در زنان عفونی علایم غیراختصاصی شبه آنفلوآنزا ایجاد می‌شود که ممکن است بدون درمان بهبود یابد. در صورتی که کشت‌خون در زنان تب‌دار باردار فاقد منبع دیگری از عفونت (مثلاً عفونت مجرای ادراری) جمع‌آوری می‌شوند، باکتریمی ناشی از لیستریا و خطر نوزادی مرتبط با آن ممکن است از نظر دور بماند و ارزیابی نشود.

بیماری در بزرگسالان سالم

اغلب عفونت‌های *لیستریا* در بزرگسالان سالم بدون علامت می‌باشد یا به صورت بیماری ملایم مشابه آنفلوانزا تظاهر می‌کند. گاستروانتریت خود محدودشونده حاد در برخی بیماران دیده می‌شود که به وسیله یک دوره کمون ۱ روزه و به دنبال آن ایجاد علایم در طی ۲ روز مشخص می‌شود. علایم شامل اسهال آبکی، تب، تهوع، سردرد، درد عضلانی و درد مفاصل می‌باشد. برعکس این بیماری‌ها خود محدودشونده، لیستریوز در بیماران مسن و افرادی با ایمنی سلولی تضعیف شده بیماری شدیدتر است.

مننژیت در بزرگسالان

مننژیت شایع‌ترین فرم عفونت منتشره *لیستریا* در بزرگسالان می‌باشد (مورد بالینی ۱–۱۸). اگرچه علایم بالینی مننژیت که توسط این ارگانیسم ایجاد می‌شوند اختصاصی نیستند، اما باید همیشه در بیماران دارای پیوند اعضاء یا بیماران سرطانی و در زنان بارداری که دچار مننژیت شده‌اند به *لیستریا* گمان برد. این بیماری با میزان بالایی از مرگ و میر (۲۰ تا ۵۰ درصد) و نقص‌های عصبی مهم، در بین نجات یافتگان همراه می‌باشد.

باکتریمی اولیه

بیماران دارای باکتریمی ممکن است تاریخچه نامشخص از تب و لرز (که اغلب در زنان باردار دیده می‌شود) یا علائم حادتر با میزان بالایی از تب و کاهش



شکل ۲-۱۸. رنگ‌آمیزی گرم *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا* در کشت. به باسیل‌های با طول‌های متفاوت و ظاهر گرم منفی آن‌ها توجه فرمایید.

فشار خون داشته باشند. به نظر می‌رسد تنها بیماران دارای نقص سیستم ایمنی شدید و نوزادان زنان باردار، مبتلا به سپسیس در معرض خطر مرگ می‌باشند.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

در رنگ‌آمیزی گرم تهیه شده از مایعات مغزی نخاعی (CSF) معمولا هیچ ارگانیسمی دیده نمی‌شود زیرا معمولا باکتری‌ها در غلظت‌هایی پایین‌تر از حد تشخیص حضور دارند (مثلا 10^4 باکتری یا کمتر در هر میلی لیتر CSF). این درست بر عکس اغلب پاتوژن‌های باکتریایی دستگاه عصبی مرکزی است که در غلظت‌های ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بالاتر مشاهده می‌شوند. اگر در رنگ‌آمیزی گرم ارگانیسم‌ها دیده شوند، آن‌ها بصورت کوکوباسیل‌های گرم مثبت داخل سلولی و خارج سلولی می‌باشند. باید توجه داشت که از باکتری‌های دیگر مانند *استرپتوکوکوس پنومونیه*، افتراق داده شوند.

کشت

لیستریا بر روی اکثر محیط‌های آزمایشگاهی متداول رشد می‌کند و پس از ۱ تا ۲ روز انکوباسیون کلونی‌های کوچک و گردی روی محیط آگار قابل مشاهده هستند. ممکن است لازم باشد که از محیط‌های انتخابی و غنی‌سازی در سرما (Cold Enrichment) (نگهداری نمونه در یخچال برای مدت زمان طولانی) برای شناسایی

لیستریا در نمونه‌های آلوده به باکتری‌های سریع الرشد، استفاده گردد. ایجاد همولیز بتا روی محیط آگار خون گوسفند می‌تواند در تشخیص لیستریا از باکتری‌های، از نظر مورفولوژیکی مشابه مفید باشد، با این وجود، همولیز معمولا ضعیف می‌باشد و ممکن است در ابتدا مشاهده نشود. زمانی که ارگانیسم‌ها در کنار استافیلوکوکوس اورئوس بتا همولیتیک رشد می‌کنند، همولیز افزایش می‌یابد. این همولیز افزایش یافته تحت عنوان تست کمپ مثبت Positive CAMP[Christie, Atkins, Munch–Peterson]) Test) نامیده می‌شود. حرکت خاص این ارگانیسم در محیط مایع یا آگار نیمه جامد نیز می‌تواند در شناسایی اولیه لیستریا مفید باشد. تمام باسیل‌های گرم مثبت جدا شده از خون و CSF باید شناسایی شوند تا بین کورینه باکتریوم (که احتمالا یک آلودگی می‌باشد) و لیستریا افتراق داده شود.

شناسایی

به لحاظ تاریخی تست‌های بیوشیمیایی انتخابی برای شناسایی لیستریا استفاده شده است. اخیراً اسپکترومتری جرمی Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI) در بسیاری از آزمایشگاه‌ها، جایگزین تست‌های بیوشیمیایی گردیده است. روش‌های تایپینگ مولکولی و سرولوژی برای تحقیقات اپیدمیولوژیک استفاده می‌گردند. مجموعا ۱۳ سروتایپ شناسایی شده است که سروتایپ‌های 1/2a، 1/2b و 4b مسئول بیشترین عفونت در نوزادان و بزرگسالان می‌باشند. بنابراین معمولا در بررسی‌های اپیدمیولوژیک سروتایپینگ مفید نمی‌باشد. پالس فیلد ژل الکتروفورزیس (Pulsed – Field Gel Electrophoresis) [PFGE] متداول‌ترین روش مولکولی است که جهت مطالعات اپیدمیولوژیک در همه‌گیری‌های موردظن، استفاده می‌گردد.

درمان، پیشگیری و کنترل

به دلیل اینکه اکثر آنتی بیوتیک‌ها روی *لیستریا مونوسایتوژنز* تنها دارای اثر باکتریواستاتیک می‌باشند ترکیب جنتامایسین با پنی‌سیلین یا آمپی سیلین درمان انتخابی برای عفونت‌های شدید می‌باشد. لیستریاها ذاتا در برابر سفالوسپورین‌ها مقاوم هستند و مقاومت به ماکرولیدها، فلوروکینولون‌ها و تتراسایکلین‌ها نیز دیده شده است که این موضوع می‌تواند استفاده از این داروها را محدود کند. تری‌متوپریم سولفامتوکسازول بر روی *لیستریا مونوسایتوژنز* دارای اثر باکتریسیدال (Bactericidal) است و استفاده از آن مفید واقع شده است. آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مانند لاینزولید، داپتومایسین و تیگسیکلین در محیط آزمایشگاه فعالیت خوبی نشان داده‌اند اما به طور وسیع برای درمان بیماران از آنها استفاده نشده است.

به دلیل اینکه لیستریا در همه جا حاضر هستند و اکثر عفونت‌ها تک گیر می‌باشند، پیشگیری و کنترل دشوار است. افراد در معرض خطر بالای عفونت از خوردن غذاهای نیمه پخته با منشاء حیوانی، پنیرهای نرم و سبزیجات خام نشسته اجتناب کنند. واکسن وجود ندارد و درمان آنتی‌بیوتیکی پیشگیری کننده برای بیماران پر خطر هنوز ارزیابی نشده است.

اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا

فیزیولوژی و ساختار

اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا باسیلی گرم مثبت و فاقد اسپور می‌باشد که در سراسر دنیا در حیوانات اهلی و وحشی گسترش دارد. باسیل‌ها باریک (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۸ تا ۲/۵ میکرومتر طول) و گاهی پلئومورفیک با تمایل به تشکیل رشته‌هایی به بلندی ۶۰ میکرومتر (مو مانند (Hairlike)) می‌باشند. آن‌ها می‌توانند رنگ خود را از دست داده و ممکن است گرم منفی دیده شوند (شکل ۲-۱۸). ارگانیسم‌ها میکروآئروفیلیک می‌باشند و فشار اکسیژن کاهش یافته و دی اکسید کربن مکمل (۵ تا ۱۰ درصد CO_2) را ترجیح می‌دهند. پس از ۲ تا ۳ روز انکوباسیون مجموعه‌ای از کلونی‌های صاف کوچک و خشن بزرگتر دیده می‌شوند. در صورتیکه که کلونی‌های خشن وجود داشته باشند، کلونی‌های صاف ممکن است از نظر دور بمانند، مگر اینکه پلیت‌های کشت به دقت بررسی شوند.

بیماریزایی

در مورد فاکتورهای بیماریزایی اختصاصی *اریزی پلوتریکس* اطلاعات اندکی در دست است. اعتقاد بر این است که تولید نورآمینیداز (Neuraminidase) برای اتصال و نفوذ به درون سلول‌های اپی‌تلیال مهم می‌باشد و کپسولی شبه پلی ساکارید (Polysaccharide-like Capsule) از فاگوسیته شدن باکتری جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی

اریزی پلوتریکس ارگانیسمی بوده که در همه جا وجود دارد و در سراسر دنیا گسترش یافته است. آن را می‌توان از لوزه‌ها یا مجاری گوارشی بسیاری از حیوانات اهلی و وحشی شامل پستانداران، پرندگان و ماهی‌ها به دست آورد. کلونیزاسیون بویژه در **بوقلمون‌ها (Turkeys)** و **خوک (Swine)** بالا است. خاک غنی از مواد آلی یا آب‌های زیر زمینی آلوده شده با پسماندهای حیوانی می‌توانند انتقال از حیوانی به حیوان دیگر را تسهیل کنند. باکتری‌ها در برابر خشک شدن مقاوم هستند و برای ماه‌ها و حتی سال‌ها می‌توانند در خاک زنده بمانند. علاوه بر این، اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا در برابر غلظت‌های بالای نمک، pickling و دوددهی مقاوم می‌باشد. بیماری ناشی از *اریزی پلوتریکس* در انسان‌ها **زئونوتیک** (انتقال از حیوان‌ها به انسان‌ها) بوده و عمدتا مرتبط با شغل است. قصاب‌ها، فرآوری کنندگان گوشت، کشاورزان، کارگران پرورش ماکیان، ماهی گیران و دامپزشکان در بالاترین خطر می‌باشند. عفونت‌های جلدی معمولا پس از تلقیح ارگانیسم به طور زیر جلدی از طریق خراش یا زخم ایجاد شده هنگام کار با محصولات حیوانی یا خاک آلوده ایجاد می‌شوند. شیوع بیماری انسانی ناشناخته است زیرا عفونت ناشی از *اریزی پلوتریکس* یک بیماری قابل گزارش نمی‌باشد.

بیماری‌های بالینی

بیماری حیوانی بویژه در خوک به طور وسیع شناخته شده است، اما بیماری انسانی معمولا غیر متداول است (جدول ۲-۱۸ را ببینید، مورد بالینی ۲-۱۸). سه فرم عمده عفونت انسانی ناشی از اریزی *پلوتریکس روزیوپاتیا* تاکنون وصف شده اند: (۱) عفونت پوستی موضعی (**اریزیپلوئید (Erysipeloid)**) [نباید با اریزیپلوئید استرپتوکوکوسی اشتباه شود]، (۲) بیماری پوستی منتشر (Generalized Cutaneous Disease)، و (۳) **سپتی سمی (Septicemic)**. اریزیپلوئید یک زخم پوستی التهابی است که در محل آسیب پس از ۲ تا ۷ روز انکوباسیون ایجاد می‌شود. زخم معمولا بر روی انگشتان یا دست‌ها ظاهر می‌شود و بنفش رنگ با لبه برآمده به نظر می‌رسد. به آرامی به صورت محیطی گسترش می‌یابد و رنگ نواحی مرکزی زخم‌ها محو می‌شود. زخم دردناک دارای خارش بوده و فرد بیمار احساس سوزش یا سوختگی می‌کند. چرک غیرشایع است که این ویژگی اریزیپلوئید را از باد سرخ استرپتوکوکوسی متمایز می‌کند. بهبودی خودبخود اتفاق می‌افتد اما با درمان آنتی بیوتیکی مناسب می‌تواند سریع‌تر صورت پذیرد. عفونت جلدی منتشر به وسیله ایجاد زخم‌ها در ناحیه معمول زخم اولیه یا در دیگر قسمت‌های پوست، مشخص می‌گردد. علائم سیستمیک تب و آرترالژی شایع می‌باشند امّا کشت‌های خون به طور تیپیک منفی هستند.

مورد بالینی ۲-۱۸. اندوکاردیت ناشی از اریزی پلوتریکس

اندوکاردیت ناشی از اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا بیماری غیر شایع اما خوب شناخته شده می‌باشد. مورد زیر که توسط Artz و همکاران، گزارش شده یک مورد تیپیک از این بیماری است. مردی ۴۶ ساله که حرفه اش فروش گوشت بود و سابقه مصرف الکل داشت با راش‌های اریتماتوز روی قسمت فوقانی بدن در بیمارستان بستری شد و از آرترالژی هر دو شانه شکایت می‌کرد. تاریخچه پزشکی نشان داد که این فرد ۴ هفته دچار لرزهای مداوم روزانه و عرق کردن شبانه بوده است که بیشتر به مصرف الکل نسبت داده می‌شد. در آزمایشات فیزیکی هپاتواسپلنومگالی، یک مورمور سیستولیک که هنگام گوش کردن شناسایی شد و یک رگ آئورتی کلسیفه شده با استفراغ خفیف اما بدون vegetation هنگام اکوکاردیوگرافی، تشخیص داده شد. ۵ کشت خون از بیمار گرفته شد و همگی پس از ۲ روز از نظر اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا مثبت بودند. بیمار بلافاصله برای تعویض دریچه به بخش جراحی منتقل شد و در هنگام جراحی آبسه‌های کنار دریچه‌ای دیده شدند. پس از بهبودی جراحی بیمار با کلیندامایسین و پنی‌سیلین درمان شد و او کاملا بهبود یافت. این مورد فاکتورهای خطر (مانند قصاب، مصرف الکل)، دوره مزمن و جراحی دریچه همراه با درمان با آنتی بیوتیک‌های موثر (نظیر پنی‌سیلین و کلیندامایسین) را شرح می‌دهد.

جدول ۲-۱۸. بیماری انسان مرتبط با لیستریا و باکتری‌های وابسته

ارگانیسم	بیماری‌ها
لیستریا مونوسایتوژنز	بیماری نوزادی (سقط خودبخود، آبسه‌های منتشر و گرانولوما، مننژیت، پستی سمی)، بیماری شبه آنفلوآنزا در بالغین سالم، باکتریمی یا بیماری منتشر همراه با مننژیت در زنان باردار و بیماران دارای نقص‌های ایمنی سلولی.
اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا	اریزیپلوئید (زخم پوستی التهابی چرکی دردناک)، بیماری پوستی عمومی، عفونت جلدی منتشر همراه با تب و دردهای مفصلی، پستی‌سمی به طور تیپیک مرتبط با اندوکاردیت
کورینه باکتریوم دیفتریه	دیفتری (تنفسی، پوستی)، فارنژیت و اندوکاردیت (سویه‌های غیر توکسوژنیک).
کورینه باکتریوم جیکئوم (گروه JK)	سپتی سمی، اندوکاردیت، عفونت‌های زخم، عفونت‌های جسم خارجی (شانت، کتتر، اندام‌های مصنوعی).
کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم	عفونت‌های مجاری ادراری (شامل پیلونفریت و سیستیت قلیایی) سپتی سمی، اندوکاردیت، عفونت‌های زخم.
آرکانوباکتریوم	فارنژیت، سلولیت، عفونت‌های زخم، ایجاد آبسه، سپتی سمی، اندوکاردیت.
روتیا	اندوکاردیت، عفونت‌های جسم خارجی.
تروفریما	بیماری ویپل

فرم سپتی سمیک (Septicemic Form) عفونت‌های ناشی از *اریزی پلوتریکس* غیر شایع می‌باشد اما زمانی که رخ می‌دهد معمولا با اندوکاردیت (Endocarditis) مرتبط می‌باشد. اندوکاردیت ناشی از *اریزی پلوتریکس* ممکن است در ابتدا بصورت حاد ظاهر شود اما معمولا تحت حاد می‌باشد. درگیری دریچه‌های قلبی سالم پیشین (بویژه دریچه آئورتی) شایع است. دیگر اختلالات سیستمیک (نظیر تشکیل آبسه، مننژیت، استئومیلیت) نسبتا غیر شایع می‌باشند.

تشخیص آزمایشگاهی

باسیل‌ها فقط در بافت عمقی زخم واقع شده‌اند بنابراین نمونه‌های بیوپسی ضخیم یا آسپیراسیون‌های عمیق باید از حاشیه زخم جمع‌آوری شوند. رنگ‌آمیزی گرم از نمونه معمولا منفی است اگرچه حضور باسیل‌های باریک گرم مثبت همراه با زخم مشخص و سابقه بالینی می‌توانند ارزش تشخیصی داشته باشند. *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا* سخت رشد نیست و روی اکثر محیط‌های آزمایشگاهی انکوبه شده در حضور ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن رشد می‌کند، با این وجود، رشد آن آهسته است و کشت‌ها باید قبل از اینکه منفی در نظر گرفته شوند، به مدت ۳ روز یا بیشتر انکوبه شوند. عدم تحرک و عدم تولید کاتالاز در این ارگانیسم آن را از *لیستریا* متمایز می‌کند. این ارگانیسم به طور ضعیفی تخمیرکننده می‌باشد و بر روی محیط آگار آهن سه قندی (Triple Suger Iron Agar) تولید سولفید هیدروژن (Hydrogen Sulfide) می‌کند. سرولوژی برای تشخیص مفید نمی‌باشد زیرا در عفونت‌های انسانی پاسخ آنتی‌بادی ضعیف می‌باشد.

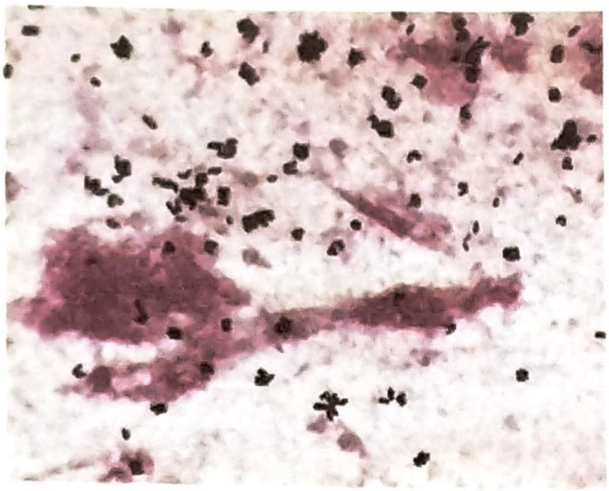
درمان، پیشگیری و کنترل

اریزی پلوتریکس به پنی‌سیلین (Penicillin) حساس می‌باشد که این آنتی بیوتیکی انتخابی برای هر دو بیماری‌های سیستمیک و موضعی می‌باشد. هم چنین سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها، فلوروکینولون‌ها و کلیندامایسین در محیط آزمایشگاه فعال می‌باشند اما ارگانیسم حساسیت متغیری نسبت به ماکرولیدها سولفانامیدها و آمینوگلیکوزیدها از خود نشان می‌دهد و به ونکومایسین (Vancomycin) مقاوم است. برای بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی دارند، می‌توان از سیپروفلوکساسین یا کلیندامایسین برای درمان عفونت‌های پوستی موضعی استفاده کرد و می‌توان از سفتریاکسون یا ایمی‌پنم جهت درمان عفونت‌های پوستی منتشر استفاده نمود. عفونت در افرادی که در خطر شغلی بالاتری هستند از طریق پوشاندن قسمت‌هایی از پوست که در معرض هستند با استفاده از دستکش و دیگر پوشش‌های مناسب، قابل پیشگیری است. برای کنترل بیماری در خوک از واکسیناسیون استفاده می‌شود.

کورینه باکتریوم دیفتریه

جنس کورینه *باکتریوم* مجموعه‌ای بزرگ و نامتجانس با تقریباً ۱۵۰ گونه و زیر گونه است که دارای دیواره سلولی متشکل از آرابینوز (Arabinose)، گالاکتوز (Galactose)، مزو دی آمینو پیمیلیک اسید (meso-diaminopimlic Acid (meso-DAP)) و (در اغلب گونه‌ها) **اسیدهای مایکولیک (Mycolic Acids)** با **زنجیره کوتاه** (۲۲ تا ۳۶ اتم کربن) می‌باشد. اگرچه ارگانیسم‌های دارای زنجیره‌های مایکولیک اسید متوسط و بلند با رنگ‌آمیزی اسید فاست، رنگ می‌گیرند (فصل ۱۹ را ببینید) امّا ارگانیسم‌های کورینه باکتریوم اسید فاست نمی‌باشد. در رنگ‌آمیزی گرم این باکتری‌ها بصورت دسته‌ای و باسیل‌های کوتاه با اشکال نامنظم (گرزی شکل) مشاهده می‌شود (شکل ۳-۱۸). کورینه باکتریوم‌ها هوازی یا بی‌هوازی اختیاری، غیر متحرک (Nonmotile) و کاتالاز مثبت (Catalase Positive) می‌باشند. اغلب (اما نه همه) گونه‌ها کربوهیدرات‌ها را تخمیر می‌کنند و اسید لاکتیک را به عنوان محصول فرعی تولید می‌نمایند. اغلب گونه‌ها بر روی محیط‌های متداول آزمایشگاهی رشد می‌کنند. با این وجود برخی گونه‌ها برای رشد بهتر نیاز به غنی‌سازی محیط با لیپیدها دارند تا بهتر رشد کنند (سویه‌های **چربی دوست**).

کورینه باکتریوم‌ها در همه جا می‌باشند و در حیوانات و گیاهان یافت می‌شوند در انسان‌ها معمولا در پوست، دستگاه تنفسی فوقانی، مجاری معدی - روده‌ای و مجاری تناسلی- ادراری یافت می‌شوند. اگرچه تمام گونه‌های کورینه باکتریوم‌ها می‌توانند به عنوان پاتوژن‌های فرصت‌طلب عمل کنند، گونه‌های اندکی از این باکتری با بیماری انسانی مرتبط می‌باشد (جدول ۲-۱۸ را ببینید). معروف‌ترین این گونه‌ها، *کورینه باکتریوم دیفتریه* یعنی عامل بیماری **دیفتری** می‌باشد. تعداد دیگری از جنس‌های باکتری‌های کورینه فرم مشخص شده‌اند. سه جنس مرتبط با بیماری انسانی (*شامل روتیا، تروفیریما، آرکانوباکتریوم*) در جدول ۲-۱۸ لیست شده‌اند اما بیشتر راجع به آنها بحث نخواهد شد.



شکل ۳-۱۸. رنگ‌آمیزی گرم گونه‌های کورینه باکتریوم در نمونه خلط.

فیزیولوژی و ساختار

کورینه *باکتریوم دیفتریه* یک باسیل پلئومورفیک با خاصیت رنگ‌آمیزی نامنظم است (۱ تا ۸ میکرومتر طول و ۰/۳ تا ۰/۸ میکرومتر عرض). پس از یک شبانه روز انکوباسیون، کلونی‌های بزرگ ۱ تا ۳ میلی‌متر بر روی بلاد آگار مشاهده می‌شود. از محیط‌های افتراقی انتخابی‌تر می‌توان برای جداسازی این پاتوژن از دیگر ارگانیسم‌های موجود در نمونه‌ها از قبیل نمونه‌های نازوفارنژیال استفاده نمود. این گونه بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی و مورفولوژی کلونی به چهار بیوتایپ تقسیم می‌شوند: *گراویس* (*gravis*)، *میتیس* (*mitis*)، اینترمدیوس (*intermedius*) و بلفانتی (*belfanti*). اغلب بیماری‌ها توسط **بیوتایپ میتیس** ایجاد می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

توکسین دیفتری (Diphtheriae Toxin) فاکتور بیماریزایی اصلی کورینه باکتریوم دیفتریه می‌باشد. ژن tox که کدکننده اگزوتوکسین می‌باشد از طریق باکتریوفاژ لیزوژنیک (Lysogenic Bacteriophage) یعنی **فاژ بتا (β-phage)** به کورینه باکتریوم منتقل می‌شود. به منظور ترشح محصول ژن فعال دو مرحله پردازش مورد نیاز می‌باشد: (۱) شکسته شدن پروتئولیتیک توالی رهبر از پروتئین توکسین هنگام ترشح از سلول باکتری، و (۲) شکسته شدن مولکول توکسین به دو پلی پپتید (A و B) که به وسیله پیوند دی‌سولفید به یکدیگر

مورد بالینی ۳-۱۸. دیفتری تنفسی

Lurie و همکارانش، آخرین فرد مبتلا به دیفتری تنفسی در ایالات متحده را گزارش دادند. مردی ۶۳ ساله که واکسینه نشده بود در طول سفر یک هفته‌ای خود به هائیتی دچار گلو درد شد. دو روز بعد به خانه‌اش در ایالت پنسیلوانیا بازگشت و با شکایت از گلودرد و مشکل در بلع به بیمارستان مراجعت کرد. برای او آنتی بیوتیک تجویز شد اما دو روز بعد دوباره با لرز، اشکال در بلع و تنفس، حالت تهوع و استفراغ بازگشت. صداهای خفیفی از شش چپ او به گوش می‌رسید و رادیوگراف علاوه بر بزرگ شدن اپیگلوت، ترشحات ریوی را تشخیص داد. لارنگوسکوپی بر روی لوزه‌ها، پشت حلق و کام نرم ترشحات زرد رنگ را نشان داد. او در بخش ICU بستری شد و برای او درمانی متشکل از سفتریاکسون، نافسیلین، آزیترومایسین و استروئیدها در نظر گرفته شد اما در طول ۴ روز بعد دچارکاهش فشار خون شد و تب خفیف داشت. کشت برای تشخیص کورینه باکتریوم دیفتریه منفی بود. تا روز هشتم بیماری رادیوگراف سینه ترشحاتی در شش‌های چپ و راست و ترشحات سفید که حاکی از غشاء کورینه باکتریوم دیفتریه بود بر روی ساختارهای supraglottic مشاهده می‌شد. در این مرحله کشت‌ها برای کورینه باکتریوم دیفتریه منفی باقی ماند اما تست واکنش زنجیره پلی‌مراز برای ژن اگزوتوکسین مثبت بود. علی رغم درمان شدید، حال بیمار بدتر شد و در روز ۱۷ بستری در بیمارستان بیمار دچار مشکلات قلبی شد و فوت کرد. این بیمار نمایانگر (۱) فاکتور خطر بیمار غیر ایمن سفرکننده به منطقه اندمیک، (۲) نمود کلاسیک دیفتری تنفسی شدید در یک فرد واکسینه نشده، (۳) تاخیر مرتبط با تشخیص بیماری غیرشایع، و (۴) همچنین مشکلاتی که بیشتر آزمایشگاه‌ها در جداسازی ارگانیسم در کشت دارند را بخوبی نشان می‌دهد.



شکل ۴-۱۸. حلق زنی ۳۹ ساله مبتلا به دیفتری تایید شده از نظر باکتریولوژی. این عکس ۴ روز پس از شروع تب، کسالت و گلو درد گرفته شده است. ناحیه تیره سمت چپ به دلیل خونریزی هنگام برداشتن غشاء بوسیله سواپ تیره شده است.

متصل شده‌اند. این پروتئین ۵۸۳۰۰ دالتونی مثالی از یک **اگزوتوکسین A-B (A-B exotoxin)** کلاسیک است.

سه ناحیه عملکردی بر روی مولکول توکسین وجود دارد: **ناحیه متصل شونده به رسپتور (Receptor-binding)** و **ناحیه مربوط به انتقال (Tranlocation)** بر روی زیر واحد B، و ناحیه کاتالیتیک (Catalytic) بر روی زیر واحد A. گیرنده توکسین فاکتور رشد اپیدرمی متصل شونده به هپارین (Heparin–binding Epidermal Growth Factor) می‌باشد که بر روی سطح بسیاری از سلول‌های یوکاریوتی بویژه سلول‌های قلب و اعصاب حضور دارد و این حضور بیان کننده دلیل وجود علائم قلبی و عصبی مشاهده شونده در بیماران با دیفتری حاد می‌باشد. پس از اتصال توکسین به سلول میزبان، ناحیه ترانسلوکیشن به درون غشاء اندوزومی وارد می‌شود و حرکت ناحیه کاتالیتیک را به درون سیتوزول سلول تسهیل می‌کند. سپس یک زیر واحد A از طریق غیرفعال کردن **فاکتور طویل کننده-۲ (Elongation Factor 2 (EF-2))** یعنی فاکتوری که برای حرکت زنجیره‌های پپتیدی ساخته شده بر روی ریبوزوم‌ها مورد نیاز است، سنتز پروتئین سلول میزبان را متوقف می‌کند. به دلیل اینکه جایگزینی EF-2 بسیار آهسته بوده و در هر سلول حدودا به ازای هر ریبوزوم یک عدد از این ملکول وجود دارد، تخمین زده شده است که یک مولکول اگزوتوکسین می‌تواند تمام محتوای EF-2 در سلول را غیر فعال نموده و کاملا سنتز پروتئین سلول میزبان را متوقف نماید. سنتز توکسین از طریق عامل **مهارکننده توکسین دیفتری (Diphthria Toxin Repressor(DTxR))** که بوسیله کروموزوم کد گذاری می‌شود، تنظیم می‌شود. این پروتئین که در حضور غلظت‌های بالای آهن فعال می‌شود، می‌تواند به ناحیه اپراتور ژن توکسین (Toxin Gene Operator) متصل شود و از تولید توکسین جلوگیری کند.

اپیدمیولوژی

دیفتری بیماری است که در سراسر جهان یافت می‌شود و غالبا در مناطق فقیر نشین شهرها که جمعیت زیاد بوده و سطح ایمنی تحریک شده با واکسن پایین است، دیده می‌شود. بزرگترین شیوع در اواخر قرن ۲۰ در شوروری سابق بود که ۴۸ هزار مورد در سال ۱۹۹۴ ثبت شد و در

این میان ۱۷۴۶ نفر جان باختند. کورینه *باکتریوم دیفتریه* در بین جمعیت بوسیله اوروفارنکس ناقلین فاقد علامت (Asymptomatic Carriage) یا روی پوست افراد مصون حفظ می‌شود. قطرات تنفسی یا تماس با پوست باکتری را از شخصی به شخص دیگر منتقل می‌کند. انسان‌ها تنها مخزن (Reservoir) شناخته شده برای این ارگانیسم هستند.

در ایالات متحده آمریکا به دلیل یک برنامه‌های ایمن‌سازی فعال، دیفتری غیر شایع می‌باشد چرا که در سال ۱۹۲۱ بیش از ۲۰۰ هزار مورد گزارش شده بود، اما از سال ۲۰۰۳ تاکنون تنها ۲ مورد گزارش شده است. یک آنالیز از عفونت‌های کورینه باکتریوم دیفتریه در انگلستان بین سال‌های ۱۹۸۶ تا ۲۰۰۸، مشخص کرد که ریسک فاکتور اصلی برای عفونت، مسافرت افراد غیر ایمن به کشورهای دارای بیماری اندمیک (مثلاً شبه قاره هند، آفریقا، جنوب شرق آسیا) می‌باشد. دیفتری اصولا بیماری مربوط به کودکان می‌باشد، اما در مناطقی که برنامه‌های ایمن سازی برای کودکان دارند، بیشترین شیوع مربوط به سنین بالاتر می‌باشد. عفونت پوستی با کورینه باکتریوم دیفتریه توکسیژنیک (دیفتری پوستی) نیز رخ می‌دهد، اما در ایالات متحده آمریکا بیماری قابل گزارش نیست و بنابراین میزان شیوع آن ناشناخته است.

بیماری‌های بالینی

تظاهر بالینی دیفتری توسط سه عامل تعیین می‌شود: (۱) محل عفونت، (۲) وضعیت ایمنی بیمار، و (۳) بیماریزایی ارگانیسم. برخورد با کورینه *باکتریوم دیفتریه* ممکن است در افراد کاملا مصون منجر به کلونیزاسیون بدون علامت گشته، در افراد نسبتا مصون منجر به بیماری تنفسی و در افراد غیر مصون منجر به یک بیماری برق آسا و گاهی اوقات کشنده شود. توکسین دیفتری در محل عفونت تولید می‌شود و سپس از طریق خون انتشار می‌یابد و علایم سیستمیک دیفتری را ایجاد می‌کند. ارگانیسم برای ایجاد بیماری نیازی به ورود به خون ندارد.

دیفتری تنفسی

علائم دیفتری مرتبط با مجاری تنفسی معمولا بعد از ۲ تا ۴ روز انکوباسیون ایجاد می‌شوند (مورد بالینی ۳-۱۸). ارگانیسم‌ها بر روی سلول‌های اپیتلیال در حلق یا سطوح مجاور تکثیر می‌یابند و در ابتدا در نتیجه فعالیت اگزوتوکسین آسیب موضعی ایجاد می‌کنند. شروع بیماری ناگهانی است و همراه با کسالت، گلودرد، فارنژیت اگزوداتیو (Exudative Pharyngitis) و تب پایین می‌باشد. ترشحات پس از مدتی بصورت غشاء کاذب (Pseudomembrane) ضخیم که متشکل از باکتری‌ها، لنفوسیت‌ها، سلول‌های پلاسما، فیبرین و سلول‌های مرده می‌باشد، ظاهر می‌شوند که می‌توانند لوزه‌ها، زبان کوچک و سقف دهان را بپوشانند و از بالا به نازوفارنکس یا از پایین به حنجره گسترش یابند (شکل ۴-۱۸). غشاء کاذب به بافت‌های زیرین می‌چسبد و جدا کردن آن بدون بروز خونریزی بافتی، مشکل است (علامت خاص دیفتری است). پس از گذشت حدود یک هفته از بیماری، بیمار احساس بهبودی نموده و غشاء جدا شده و خارج می‌شود. عوارض سیستمیک در بیمارانی که از بیماری شدید رنج می‌برند عمدتا شامل قلب و دستگاه عصبی می‌باشد. در بسیاری از بیمارانی که مبتلا به دیفتری هستند، شواهدی از میوکاردیت (Myocarditis) دیده می‌شود که ۱ یا ۲ هفته پس از ابتلا به بیماری و در زمانی که علائم فارنژیال پیشروی می‌کنند، رخ می‌دهد. علائم آهسته یا بصورت حاد پیشروی می‌کنند و منجر به نقص احتقانی قلب، آریتم قلبی و مرگ می‌شود. نوروتوکسوسیته (Neurotoxicity) به نسبت شدت بیماری اولیه، متغیر است و بستگی به سیستم ایمنی بیمار دارد. در اغلب بیماران مبتلا به بیماری شدید اولیه، نوروپاتی ایجاد می‌شود که در ابتدا در کام نرم و حلق بوجود می‌آید و در ادامه عصب چشمی و فلجی مژه‌ای را نیز شامل می‌شود و به سمت نوریت محیطی (Peripheral Neuritis) پیشروی می‌نماید.

دیفتری پوستی

دیفتری پوستی از طریق تماس پوستی با دیگر افراد آلوده ایجاد می‌شود. ارگانیسم در پوست کلونیزه شده و از طریق پارگی‌ها و زخم‌های پوستی به بافت زیر پوست راه می‌یابد. در ابتدا پاپول ایجاد می‌شود و سپس به یک زخم مزمن غیر خوب شونده که در برخی مواقع از غشائی خاکستری رنگ پوشانده شده، تغییر شکل می‌دهد. *استافیلوکوکوس اورئوس* و *استرپتوکوکوس پایوژنز* نیز به

فراوانی در زخم دیده می‌شوند.

تشخیص آزمایشگاهی

درمان اولیه بیمار مبتلا به دیفتری بر اساس تشخیص بالینی انجام می‌شود نه نتایج آزمایشگاه، زیرا نتایج قطعی تا حداقل یک هفته در دسترس نیستند.

میکروسکوپی

نتایج بررسی میکروسکوپی نمونه‌های بالینی قابل اعتماد نیستند. گرانول‌های متاکروماتیک در باکتری‌های رنگ‌آمیزی شده با متیلن بلو شرح داده شده است اما این پدیده خاص کورینه *باکتریوم دیفتریه* نمی‌باشد.

کشت

برای جداسازی *کورینه باکتریوم دیفتریه* نمونه‌ها باید هم از نازوفارنکس و هم از گلو گرفته شوند و باید بر روی یک پلیت آگار خوندار غنی شده غیر انتخابی و یک محیط انتخابی مثلاً سیستئین-تلوریت بلاد آگار (Cysteine-tellurite Blood Agar [CTBA])، محیط تینسدال (Tinsdale Medium) و کولیستین -نالیدیکسیک آگار (Colistin-nalidixic Agar [CNA]) تلقیح شوند. تلوریت رشد بیشتر باکتری‌های مجرای تنفسی فوقانی و باسیل‌های گرم منفی را مهار نموده و توسط *کورینه باکتریوم دیفتریه* احیاء می‌شود و تولید رنگ خاکستری تا سیاه خاصی بر روی آگار می‌کند. در اثر تجزیه سیستئین بوسیله فعالیت سیستئینازی کورینه باکتریوم دیفتریه در اطراف کلونی‌ها هاله‌ای قهوه‌ای ایجاد می‌کند. CTBA زمان مجاز نگهداری طولانی دارد (قابل استفاده برای کشت‌هایی که بصورت غیر معمول انجام می‌شوند)، اما برخی *سویه‌های کورینه باکتریوم دیفتریه* را مهار می‌کند. محیط تینسدال بهترین محیط برای شناسایی کورینه باکتریوم دیفتریه در نمونه‌های بالینی است، اما مدت مجاز نگهداری کوتاهی دارد و نیازمند اضافه نمودن سرم اسب می‌باشد از آنجایی که عفونت‌های ناشی از *کورینه باکتریوم* در مناطق غیر اندمیک به ندرت مشاهده شده یا مورد ظن قرار می‌گیرند، محیط CTBA و تینسدال در اغلب آزمایشگاه‌ها خیلی در دسترس نمی‌باشند. CNA به طور متداول در آزمایشگاه‌های بالینی استفاده می‌شود و بنابراین این محیط، محیطی کاربردی و جایگزین می‌باشد. صرف نظر از محیط‌های که مورد استفاده قرار می‌گیرد، تمامی ایزوله‌های مشابه *کورینه باکتریوم دیفتریه* باید توسط تست‌های بیوشیمیایی شناسایی شوند و حضور اگزوتوکسین دیفتری تایید گردد زیرا سویه‌های غیرتوکسیژنیک نیز رشد می‌کنند.

شناسایی

شناسایی احتمالی *کورینه باکتریوم دیفتریه* می‌تواند بر اساس حضور سیستئیناز (Cystinase) و عدم حضور پیرازینامیداز (Pyrazinamidase) (دو واکنش آنزیمی که می‌تواند به سرعت تعیین کند) صورت گیرد. به منظور شناسایی در سطح گونه، تست‌های بیوشیمیایی گسترده‌تر یا توالی یابی اسید نوکلئیک ژن‌های اختصاصی گونه، مورد نیاز می‌باشد.

تست توکسین زایی

تمامی ایزوله‌های *کورینه باکتریوم دیفتریه* باید از نظر تولید اگزوتوکسین آزمایش شوند. استاندارد طلایی برای تشخیص توکسین دیفتری، سنجش ایمونودیفیوژن در محیط آزمایشگاه **(تست الک (Elek test))** می‌باشد. روشی جایگزین برای تشخیص ژن اگزوتوکسین روش **تکثیر دادن اسید نوکلئیک با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)** می‌باشد. این تست می‌تواند ژن *tox* (*tox* gene) را در ایزوله‌های بالینی و به طور مستقیم در نمونه‌های بالینی (نظیر سواپ‌های گرفته شده از غشاء دیفتریایی یا مواد بیوپسی) شناسایی کند. اگرچه این تست سریع و اختصاصی است، سویه‌های با ژن tox بیان نشده (احتمالا به دلیل اینکه **مهار کننده توکسین دیفتری** بیان شده است) می‌توانند یک سیگنال مثبت بدهند. سویه‌های غیر توکسوژنیک *کورینه باکتریوم دیفتریه* بیماری کلاسیک ایجاد نمی‌کنند، با این وجود نباید نادیده گرفته شوند، زیرا این سویه‌ها با بیماری‌های مهم دیگری از جمله سپتی سمی، اندوکاردیت، استئومیلیت، آرتریت سپتیک و ایجاد آبسه مرتبط دانسته شده‌اند.

درمان، پیشگیری و کنترل

مهمترین جنبه درمان دیفتری، به کارگیری **آنتی‌توکسین دیفتری (Diphtheria Antitoxin)** به منظور خنثی‌سازی اختصاصی اگزوتوکسین پیش از آنکه به سلول میزبان متصل شود، می‌باشد. به محض ورود توکسین به سلول، مرگ سلول غیر قابل اجتناب است. متأسفانه چون دیفتری ممکن است به طور اولیه مورد ظن قرار نگیرد، پیشرفت سریع بیماری می‌تواند قبل از استفاده از آنتی‌توکسین، اتفاق بیافتد. درمان با آنتی بیوتیک‌هایی مانند **پنی‌سیلین** و یا **اریترومایسین** به منظور حذف *کورینه باکتریوم دیفتریه* و متوقف نمودن تولید توکسین مفید می‌باشد. استراحت، ایزوله کردن بیمار برای اجتناب از گسترش ثانویه و باز نگهداشتن مجرای تنفسی در بیماران مبتلا به دیفتری تنفسی، همه حائز اهمیت می‌باشند. پس از بهبودی بیمار، **ایمن‌سازی با توکسوئید** مورد نیاز است زیرا اکثر بیماران پس از عفونت طبیعی در تولید آنتی‌بادی حفاظت کننده مشکل دارند.

بوسیله واکسینه کردن فعالانه افراد با توکسوئید دیفتری (Diphtheria Toxoid) می‌توان از دیفتری علامت دار پیشگیری کرد. توکسوئید ایمنی‌زا غیر توکسیک بوسیله مجاور نمودن توکسین با فرمالین به دست می‌آید. در ابتدا کودکان پنج تزریق از این محصول را همراه با آنتی‌ژن‌های پرتوزیس و کزاز **(واکسن DPT)** در سنین ۲ ماهگی، ۴ ماهگی، ۶ ماهگی، ۱۵ تا ۱۸ ماهگی و در ۴ تا ۶ سالگی، دریافت می‌نمایند. پس از آن زمان پیشنهاد می‌شود که واکسیناسیون بوستر با توکسوئید دیفتری همراه با توکسوئید کزاز هر ۱۰ سال انجام شود. تأثیرگذاری واکسیناسیون به خوبی مشخص شده است و بیماری محدود به افراد غیرایمن یا افراد دارای ایمنی ناقص می‌باشد.

افرادی که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به دیفتری هستند در خطر ابتلا به بیماری قرار دارند. نمونه‌های نازوفارنژیال برای کشت باید از تمام کسانی که فرد با آن‌ها تماس نزدیک داشته، جمع‌آوری شود و برای فرد فورا پروفیلاکسی ضد میکروبی با پنی‌سیلین یا اریترومایسین شروع شود. در تماس با بیمار، هر فردی که واکسیناسیون برای دیفتری را تکمیل نکرده یا دوز بوستر در طی ۵ سال گذشته نگرفته است، باید یک دوز بوستر از توکسوئید بگیرد. افرادی که در معرض دیفتری پوستی قرار گرفته‌اند باید همانند کسانی که در معرض دیفتری تنفسی قرار گرفته اند، عمل کنند زیرا گزارش شده است که افراد مبتلا به دیفتری پوستی مسری‌تر از بیماران مبتلا به دیفتری تنفسی هستند. اگر عفونت تنفسی یا پوستی توسط سویه غیر توکسیژنیک ایجاد شده باشد نیاز به انجام پروفیلاکسی در تماس‌ها، نمی‌باشد.

مطالعه موردی و سوال‌ها

مردی ۳۵ ساله به دلیل سردرد، تب و گیجی در بیمارستان بستری شد. او هفت ماه قبل یک پیوند کلیه دریافت کرده بود و برای پیشگیری از پس زدن عضو، داروهای سرکوب کننده ایمنی دریافت کرده بود. CSF گرفته شد و مشخص شد که شمار گلبول‌های سفید او ۳۶ سلول در هر میلی‌متر مکعب با ۹۶ درصد لوکوسیت‌های چند هسته ای، غلظت گلوکز ۴۰ میلی گرم در هر دسی‌لیتر و غلظت پروتئین ۱۷۲ میلی‌گرم در هر دسی‌لیتر می‌باشد. رنگ‌آمیزی گرم تهیه شده از CSF برای ارگانیسم‌ها منفی بود اما در کشت‌های خون و CSF کوکوباسیل‌های گرم مثبت رشد کرد.

۱. شایع‌ترین عامل مننژیت بیمار چیست؟
۲. منابع بالقوه این ارگانیسم کدام هستند؟
۳. چه عوامل بیماریزایی با این ارگانیسم مرتبط هستند؟
۴. چگونه بیماری درمان می‌شود؟ کدام آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط آزمایشگاه موثر هستند؟ کدام آنتی‌بیوتیک‌ها موثر نیستند؟

پاسخ‌ها

۱. شایع‌ترین کوکوباسیل گرم مثبت، عامل مننژیت در بیماران دچار ضعف ایمنی، لیستریا مونوسایتوژنز می‌باشد. استرپتوکوکوس پنومونیه شایع‌ترین عامل مننژیت باکتریایی در ایالات متحده آمریکا بوده و نیز باید در نظر گرفته شود. اگرچه استرپتوکوکوس پنومونیه یک دیپلوکوک گرم مثبت است، سلول‌های طویل ممکن است باسیل‌های گرم مثبت کوتاه (کوکوباسیل‌ها) توسط یک میکروسکوپیست بی‌تجربه اشتباه شوند، با این وجود، لیستریا متحرک بوده و در بلاد آگار تولید همولیز بتا ضعیف می‌نماید که در این خصوصیات با استرپتوکوکوس پنومونیه متفاوت است.
۲. رایج‌ترین منشاء این ارگانیسم پنیرهای نرم Cold Cuts می‌باشند. لیستریا می‌تواند در این محصولات غذایی حتی زمانی که در یک یخچال ذخیره می‌شوند، به میزان زیاد تکثیر یابد. منابع دیگر این ارگانیسم شامل شیر آلوده و سبزیجات خام از جمله کلم می‌باشند.
۳. لیستریا یک پاتوژن داخل سلولی است که از فاگوسیتوز جلوگیری می‌کند. سویه‌های بیماریزا عوامل اتصال به سلول و همولیزین‌ها را نیز تولید می‌کنند. توانایی ارگانیسم در رشد در دماهای سرد، به تعداد کم ارگانیسم‌ها این امکان را می‌دهد که تا غلظت‌هایی که بتوانند بیماری ایجاد کنند، تکثیر یابند.
۴. درمان عفونت‌های لیستریایی مشکل می‌باشد و دلیل آن مقاومت ذاتی آن به بسیاری آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به طور متداول شامل سفالوسپورین‌ها می‌باشد. درمان انتخابی برای عفونت‌های شدید ترکیبی از آمپی‌سیلین یا پنی‌سیلین با یک آمینوگلیکوزید است. تست‌های حساسیت ضدمیکروبی باید انجام شوند؛ زیرا افزایش مقاومت، ثابت شده است.

فصل
۱۹

مایکوباکتریوم و باکتری‌های اسیدفاست وابسته

یک فرد ۴۷ ساله دریافت‌کننده پیوند کلیه که به مدت ۲ سال پریدنیزئین و آزایتوپرین دریافت می‌کرد در مرکز پزشکی دانشگاه پذیرفته شد. دو هفته قبل متوجه گسترش سرفه خشک و مداوم شده بود. پنج روز قبل از پذیرش سرفه ترشحی شده و درد سینه پلئوریتیک گسترش یافت. روز پذیرش بیمار در درگیری به سر می‌برد و رادیوگرافی سینه اینفیلتراسیون وصله دار لوب فوقانی راست را نشان داد. در ابتدا نمونه‌های خلط برای کشت باکتریایی فرستاده شدند و رنگ‌آمیزی اسیدفاست اصلاح شده مثبت بود.

۱. کدام جنس‌های باکتریایی با رنگ‌آمیزی اسیدفاست اصلاح شده رنگ خواهند شد؟
۲. اگر این بیمار سابقه مسافرت به خارج از ایالات متحده آمریکا را ندارد، چه چیزی محتمل‌ترین عامل بیماری تنفسی خواهد بود؟
۳. شایع‌ترین بیماری‌های ایجاد شونده توسط جنس باکتری‌های اسیدفاست کدامند؟
۴. کدام ویژگی‌های مورفولوژی خاص و خصوصیات رشد به افتراق شایع‌ترین باکتری‌های اسیدفاست کمک خواهند کرد؟

پاسخ‌ها

۱. مایکوباکتریوم و نوکاردیا دو مورد از شایع‌ترین جنس‌هایی هستند که با رنگ اسیدفاست اصلاح شده رنگ می‌شوند. سایر جنس‌های اسیدفاست اصلاح شده شامل *رودوکوکوس*، *گوردونه* و *ستوکامورلا* می‌باشند.
۲. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* بهترین پاتوژن شناخته‌شده در جنس می‌باشد؛ اما در ایالات متحده آمریکا غیرشایع است. بدون تاریخچه مسافرت به خارج از ایالات متحده آمریکا این پاتوژن احتمالا عامل این مریضی بیمار نیست. به احتمال بیشتر بیمار عفونت آن ناشی از سایر گونه‌های *مایکوباکتریوم* یا *نوکاردیا* است.
۳. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به طور عمده مرتبط با بیماری ریوی است. بیماری می‌تواند پس از تماس با ارگانیسم باشد یا به طور شایع‌تر *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* عفونت مزمن ایجاد می‌کند که در افراد عفونی شده برای تمام عمر باقی خواهد ماند. ارگانیسم می‌تواند با ضعف سیستم ایمنی در سن پیری یا به دلیل بیماری شروع به تکثیر نماید و ایجاد بیماری نماید. سایر گونه‌های مایکوباکتری‌ها پاتوژن‌های فرصت طلب هستند و عمدتاً بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی را آلوده می‌کنند اما همچنین در افراد مبتلا به بیماری ریوی مزمن از قبیل برونشکتازی ایجاد عفونت می‌نمایند. *مایکوباکتریوم فورچئیتوم* و سایر مایکوباکتری‌های سریع‌الرشد پاتوژن‌های بیماری‌ها مرتبط با نوکاردیا عفونت‌های ریوی و عفونت‌های جلدی اولیه و ثانویه می‌باشند. رودوکوکوس شایع‌ترین عامل آبسه‌های ریوی در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی (به ویژه بیماران عفونی شده با HIV) و گوردونه و *ستوکامورلا* پاتوژن‌های فرصت‌طلبی هستند که عمدتاً مسئول باکتریمی مرتبط با کتتر هستند.
۴. همه ارگانیسم‌های اسیدفاست باکتری‌های نسبتاً کند رشد بوده و نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ تا ۷ روز (*نوکاردیا*، *رودوکوکوس*، *گوردونه*، *ستوکامورلا*) تا یک ماه (*مایکوباکتری‌ها*) است. این به ویژه در خصوص نمونه‌های خلط مشکل‌زا است. زیرا در خلط باکتری‌های دارای رشد سریع‌تر موجود اوروفارنکس ممکن است کلونی‌های این ارگانیسم‌ها را بپوشانند؛ بنابراین پیش آماده‌سازی نمونه برای حذف باکتری‌های دارای رشد سریع و استفاده از محیط‌های

انتخابی برای جداسازی بهینه ضروری می‌باشد. فقط مایکوباکتری‌های سریع‌الرشد به صورت یکسان با رنگ‌های اسیدفاست قوی رنگ می‌شوند اما همه جنس‌ها با رنگ‌های اسیدفاست ضعیف یا اصلاح شده رنگ خواهند شد. شایع‌ترین گونه‌های مایکوباکتریایی به صورت باسیل‌های دانه‌دار کوتاه دیده خواهند شد در حالیکه گونه‌های *نوکاردیا* تشکیل باسیل‌های رشته‌ای بلند می‌دهند. ظاهر باسیل‌های رشته‌ای که در اسیدفاست به طور ضعیف رنگ‌آمیزی شده‌اند برای شناسایی اولیه *نوکاردیا* کافی است. *رودوکوکوس* در ابتدا به صورت باسیل‌های کوتاه دیده می‌شود سپس به شکل کوکسی‌ها تغییر پیدا می‌کند. کلونی‌ها می‌توانند قرمز دیده شوند اما این حالت به طور تیپیک پس از انکوباسیون چندروزه پدید می‌آید. *گوردونه* و *تسوکامورلا* به صورت باسیل‌های کوتاه که در رنگ‌آمیزی اسید فاست به صورت ضعیف رنگ می‌گیرند دیده می‌شوند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

کلمات کلیدی

اسیدفاست، دیواره سلولی غنی از چربی، داخل سلولی، مشتق پروتئینی خالص شده (PPD)، مقاومت دارویی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت ضعیف، قویاً اسیدفاست و هوازی هستند.
- دیواره سلولی غنی از چربی ارگانیسم سبب مقاومت باکتری در برابر رنگ‌های سنتی، ضدعفونی‌کننده‌ها، دترجنت‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریایی شایع و پاسخ ایمنی میزبان می‌گردد.
- می‌تواند به صورت داخل سلولی در ماکروفاژها آلوئلی رشد کند.
- بیماری عمدتاً در نتیجه پاسخ میزبان به عفونت می‌باشد.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان گسترده است، یک چهارم جمعیت جهان با این ارگانیسم عفونی شده‌اند.
- به طور کلی ۱۰/۴ میلیون مورد جدید بیماری هر سال ایجاد می‌شود و منجر به ۱/۶ میلیون مرگ می‌گردد.
- بیماری در چین، هند، اروپای شرقی، پاکستان و زیر صحرای آفریقا و آفریقای جنوبی شایع‌تر است.
- در سال ۲۰۱۶ در ایالات متحده آمریکا ۹۲۷۲ مورد جدید بیماری رخ داده است.
- جمعیت‌های در بالاترین خطر بیماری شامل بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی (به ویژه مبتلایان به عفونت HIV)، معتادین به الکل و دارو، افراد بی‌خانمان و کسانی که با بیماران مبتلا در تماس هستند، می‌باشند.
- انسان‌ها تنها مخزن طبیعی هستند.
- گسترش از فردی به فرد دیگر توسط آئروسل‌های عفونی اتفاق می‌افتد.

بیماری‌ها

- عفونت اصلی تنفسی است.
- گسترش به هر کدام از قسمت‌های بدن رخ می‌دهد و این حالت عمدتاً در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی دیده می‌شود.

تشخیص

- تست پوستی توبرکولین و تست‌های آزادسازی اینترفرون (IFN)-گاما شاخص‌های حساسی برای تماس با ارگانیسم‌ها هستند.
- روش میکروسکوپی و کشت حساس و اختصاصی هستند.
- تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک در جایی که کشت در دسترس نمی‌باشد و روش میکروسکوپی مناسب نیست، دارای اهمیت هستند.
- شناسایی اغلب با استفاده از پروب‌های ملکولی اختصاصی جنس، توالی‌یابی یا اسپکترومتری جرمی انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان طولانی‌مدت با چندین دارو برای پیشگیری از گسترش سویه‌های مقاوم به دارو، نیاز است.
- ایزونیازید (INH)، اتامبوتول، پیرازینامید و ریفامپین برای مدت ۲ ماه و ادامه آن با INH و ریفامپین برای مدت ۴ تا ۶ ماه یا داروهای ترکیبی جایگزین استفاده می‌شود.
- پروفیلاکسی برای تماس با توبرکلوز می‌تواند شامل INH برای ۶ تا ۹ ماه یا ریفامپین به صورت روزانه برای ۴ ماه، پیرازینامید و اتامبوتول یا لووفلوکساسین برای مدت ۶ تا ۱۲ ماه باشد که پس از تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- ایمونوپروفیلاکسی با استفاده از باسیل گالمت گرین (BCG) در کشورهای اندومیک بیماری انجام می‌شود.
- کنترل بیماری از طریق نظارت فعال، مداخله پروفیلاکتیک و درمانی و پیگیری دقیق مورد بیماری صورت می‌گیرد.

مایکوباکتریوم لپره

کلمات کلیدی

اسیدفاست، جذام، غیر قابل کشت، تست پوستی.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت ضعیف و قویاً اسیدفاست هستند.
- دیواره سلولی غنی از لیپید است.
- قابل کشت بر روی محیط‌های مصنوعی نیست.
- بیماری عمدتاً در نتیجه پاسخ میزبان به عفونت ایجاد می‌شود.

اپیدمیولوژی

- کمتر از ۲۰۰۰۰۰ مورد جدید بیماری در سال ۲۰۱۶ گزارش شدند و اغلب موارد در هند، اندونزی و برزیل بود.
- در سال ۲۰۱۵ در ایالات متحده آمریکا ۱۷۸ مورد جدید بیماری گزارش شد.
- فرم لپروماتوز بیماری بسیار عفونی است اما فرم توبرکلوئید چنین نیست.
- گسترش از فردی به فرد دیگر از طریق تماس طولانی‌مدت با ترشحات تنفسی فرد آلوده درمان شده، اتفاق می‌افتد.

بیماری‌ها

- توبرکلوئید (پائوسی باسیلاری) و لپروماتوز (مولتی باسیلاری) اشکال بیماری جذام هستند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی برای فرم لپروماتوز بیماری حساس است اما برای فرم توبرکلوئید حساس نمی‌باشد.
- تست پوستی برای تأیید فرم توبرکلوئید بیماری جذام نیاز است.
- کشت مفید نیست.

درمان، پیشگیری و کنترل

- فرم توبرکلوئید با ریفامپیسین و داپسون برای مدت ۶ ماه درمان می‌شود، کلوفازیمین به این رژیم برای درمان فرم لپروماتوز اضافه می‌شود و درمان برای حداقل ۱۲ ماه ادامه می‌یابد.
- بیماری از طریق شناسایی سریع و درمان افراد عفونی کنترل می‌گردد.

مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس

کلمات کلیدی

اسیدفاست، عفونت‌های ریوی، AIDS، پروفیلاکسی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های هوازی گرم مثبت ضعیف و قویاً اسیدفاست هستند.
- دیواره سلولی غنی از لیپید است.
- بیماری عمدتا در نتیجه پاسخ میزبان به عفونت اتفاق می‌افتد.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان گسترده است اما بیماری عمدتاً در کشورهایی که بیماری سل کمتر شایع است دیده می‌شود.
- بیماری عمدتاً از طریق مصرف آب آلوده یا غذا کسب می‌شود. اعتقاد بر این است که تنفس آئروسل‌های عفونی نقش کوچکی در انتقال بازی می‌کنند.
- بیماران در بالاترین خطر بیماری شامل کسانی هستند که دارای ضعف سیستم ایمنی (بویژه بیماران مبتلا به AIDS) می‌باشند و کسانی که دارای بیماری ریوی طولانی‌مدت هستند.

بیماری‌ها

- بیماری شامل کلونیزاسیون بدون علامت، بیماری ریوی موضعی مزمن، ندول‌های منفرد، یا بیماری منتشر به ویژه در بیماران دارای سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)، می‌باشند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی و کشت حساس و اختصاصی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌ها برای دوره طولانی با کلاریترومایسین یا آزیترومایسین همراه با اتامبوتول و ریفابوتین درمان می‌شوند.
- پروفیلاکسی در بیماران مبتلا به AIDS که دارای تعداد سلول CD4 اندکی هستند با کلاریترومایسین یا آزیترومایسین یا ریفابوتین انجام می‌شود و چنین درمانی به میزان زیادی بروز بیماری را کاهش داده است.

نوکاردیا

کلمات کلیدی

اسیدفاست اصلاح شده، رشته‌ای، بیماری برونکوپولموناری یا پوستی، فرصت طلب.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های رشته‌ای گرم مثبت و اسید فاست نسبی هستند، دیواره سلولی دارای مایکولیک اسید است.
- هوازی اجباری بوده و می‌تواند روی اغلب محیط‌های غیرانتخابی باکتری‌ها، قارچی و مایکوباکتریایی رشد نماید با این وجود انکوباسیون طولانی‌مدت (۲ روز یا بیشتر) ممکن است مورد نیاز باشد.
- بیماریزایی با توانایی فرار باکتری از کشتار درون سلولی مرتبط است.
- کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز متابولیت‌های سمی اکسیژن (مانند پراکسید هیدروژن، سوپراکسید) را غیرفعال می‌کند.
- فاکتور طنابی از کشتار درون سلولی در فاگوسیت‌ها از طریق تداخل با ادغام فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان در خاک غنی از مواد آلی گسترده است.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

- عفونت‌های درون‌زا از طریق تنفس (ریوی) یا ضربه نفوذکننده (پوستی) کسب می‌شوند.
- پاتوژن فرصت‌طلب عمدتا سبب ایجاد بیماری در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی همراه نقص‌های سلول T (گیرندگان پیوند، بیماران مبتلا به بدخیمی‌ها، بیماران عفونی‌شده با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، بیماران دریافت کننده کورتیکواستروئیدها) می‌شود.

بیماری‌ها

- بیماری اولیه اغلب برونکوپولمونازی (مانند بیماری کاویتاری) یا عفونت‌های جلدی اولیه (مانند مایستوما، عفونت جلدی لنفاوی، سلولیت، آبسه‌های زیرجلدی) می‌باشند.
- انتشار اغلب به سیستم عصبی مرکزی (مانند آبسه‌های مغزی) یا جلد صورت می‌گیرد.

تشخیص

- روش میکروسکوپی هنگامی که ارگانیسم‌های اسیدفاست نسبی شاخه‌دار دیده شوند حساس و نسبتاً اختصاصی است.
- کشت آهسته بوده و نیاز به انکوباسیون برای مدت یک هفته است؛ محیط‌های انتخابی (مانند آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده) ممکن است برای جداسازی *نوکاردیا* در کشت‌های مخلوط نیاز باشد.
- شناسایی در سطح جنس می‌تواند به وسیله ابزارهای میکروسکوپی و ماکروسکوپی (شاخه‌دار، باسیل‌های اسیدفاست ضعیف تشکیل‌دهنده کلونی‌هایی با هایف‌های هوایی) انجام شود.
- شناسایی در سطح جنس نیاز به آنالیز ژنومی برای اغلب ایزوله‌ها یا اسپکترومتری جرمی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌ها با آنتی‌بیوتیک‌ها و مراقبت مناسب از زخم درمان می‌شوند.
- تری متوپریم – سولفامتوکسازول (TIM-SMX) به عنوان درمان تجربی اولیه برای عفونت‌های جلدی در بیماران دارای سیستم ایمنی نرمال استفاده می‌شود؛ درمان برای عفونت‌های شدید و عفونت‌های جلدی در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی باید شامل TMP-SMX به علاوه آمیکاسین، برای عفونت‌های ریوی و جلدی و TMP-SMX به علاوه ایمی‌پنم یا سفالوسپورین برای عفونت‌های سیستم عصبی باشد، درمان طولانی‌مدت (تا ۱۲ ماه) پیشنهاد می‌گردد.
- تماس با باکتری اجتناب‌ناپذیر است زیرا نوکاردیاها در همه جا حضور دارند.

جنس‌هایی که در این فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند باسیل‌های گرم مثبت هوازی، فاقد اسپور و غیرمتحرک هستند که به صورت اسید - فاست رنگ می‌گیرند (یعنی مقاوم به رنگ‌بری با محلول‌های اسیدی ضعیف و قوی هستند) که این به دلیل وجود محیطی از زنجیره‌های طولانی اسیدهای مایکولیک در دیواره سلولی آنها است. این خصوصیت رنگ‌آمیزی مهم است زیرا تنها پنج جنس از باکتری‌های اسیدفاست از نظر بالینی مهم هستند (جدول ۱-۱۹). همه ارگانیسم‌های اسید فاست باکتری‌های نسبتا کندرشدی بوده و نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ تا ۷ روز (*نوکاردیا*، *رودوکوکوس*، *گرودونه*، *تسوکامورلا*) تا یک ماه یا بیشتر (*مایکوباکتری‌ها*) دارند. در حال حاضر بیش از ۴۵۰ گونه از باکتری‌های اسید فاست شناسایی شده‌اند. با این وجود تعدادی که به طور معمول با بیماری انسان مرتبط هستند نسبتاً محدود می‌باشد (جدول ۲-۱۹). طیف عفونت‌های مرتبط با جنس‌های اسید فاست گسترده بوده و شامل کلونیزاسیون بی‌اهمیت، عفونت‌های جلدی، بیماری ریوی، عفونت‌های سیستمیک و عفونت‌های فرصت‌طلب می‌باشند. در این فصل روی *مایکوباکتری‌ها* و *نوکاردیا* تأکید خواهد شد زیرا اینها شایع‌ترین باکتری‌های اسید فاست مسئول بیماری در انسان هستند.

جدول ۱-۱۹ . طبقه‌بندی باکتری‌های اسیدفاست انتخابی بیماریزا برای انسان

ارگانیسم	ریشه تاریخی
مایکوباکتریوم *(Mycobacterium)*	*myces* به معنی یک قارچ، *bacterion* به معنی باسیل کوچک (باسیل شبه قارچ).
مایکوباکتریوم آبسسوس *(M. abscessus)*	*abscessus* از کلمه آبسه گرفته شده است، (سبب تشکیل آبسه می‌گردد).
مایکوباکتریوم آویوم *(M. avium)*	*avis* از کلمه پرندگان گرفته شده است،(سبب بیماری شبه توبرکلوزیس در پرندگان می‌شود).
مایکوباکتریوم چلونه ای *(M. chelonae)*	*chelone* به معنی لاک پشت (اشاره به منشاء اولیه ارگانیسم دارد).
مایکوباکتریوم فورچئیتوم *(M. fortuitum)*	*fortuitum* به معنی تصادفی، اتفاقی (اشاره به این واقعیت دارد که این یک پاتوژن فرصت طلب می‌باشد).
مایکوباکتریوم هموفیلوم *(M. haemophilum)*	*haema* به معنی خون، *philos* به معنی دوست داشتن (دوست دار خون، اشاره به این واقعیت دارد که برای رشد در محیط آزمایشگاه، نیاز به خون یا *hemin* دارد).
مایکوباکتریوم اینتراسلولار *(M. intracellulare)*	*intra* به معنی درون، *cella* به معنی اتاق کوچک، (درون سلول‌ها، اشاره به موقعیت درون سلولی مایکوباکتریوم‌ها دارد).
مایکوباکتریوم کانزاسی *(M. kansasii)*	*kansasii* از کلمه کانزاس گرفته شده است (جایی که در ابتدا ارگانیسم ایزوله شده است).
مایکوباکتریوم لپره *(M. leprae)*	*lepra* از کلمه لپروسی گرفته شده است (عامل لپروسی).
مایکوباکتریوم مارینوم *(M. marinum)*	*marinum* از کلمه دریا گرفته شده است (باکتری با آب تازه آلوده و آب‌های شور آلوده مرتبط می‌باشد).
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس *(M. tuberculosis)*	*tuberculum* به معنی یک تورم کوچک یا توبرکل، *osis* به معنی مشخص شده به وسیله (مشخص شده بوسیله توبرکل‌ها، اشاره به تشکیل توبرکل‌ها درون ریه‌های بیماران مبتلا دارد).
نوکاردیا *(Nocardia)*	پس از دامپزشک فرانسوی بنام Edmond Nocard نامگذاری شد.
رودوکوکوس *(Rhodococcus)*	*rhodo* به معنی گل سرخ یا به رنگ قرمز، *coccus* به معنی توت (کوکوس قرمز رنگ).
گوردونه *(Gordonia)*	پس از میکروبیولوژیست آمریکایی Ruth Gordon نامگذاری گردید.
تسوکامورلا *(Tsukamurella)*	به افتخار میکروبیولوژیست ژاپنی، Michio Tsukamura،کسی که برای نخستین بار جدا سازی اولیه این جنس را شرح داد، نامگذاری شد.

فیزیولوژی و ساختار مایکوباکتریوم‌ها

باکتری‌ها در جنس *مایکوباکتریوم* بر اساس (۱) خاصیت اسید فاستی آن‌ها، (۲) وجود **اسیدهای مایکولیک** دارای ۷۰ تا ۹۰ کربن، و (۳) مقدار بالای (۶۱ تا ۷۱ درصد در هر مول) گوانین بعلاوه سیتوزین (G+C) در دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) آن‌ها، طبقه‌بندی می‌شوند. مایکوباکتریوم‌ها دارای **دیواره سلولی غنی از لیپید**

جدول ۲-۱۹ . طبقه‌بندی مایکوباکتریوم‌های انتخاب شده بیماریزا برای انسان‌ها

ارگانیسم	بیماریزایی	فراوانی در ایالات متحده
مایکوباکتریوم توبر کلوزیس کمپلکس (*M. tuberculosis complex*)		
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*M. tuberculosis*)	به شدت بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم لپره (*M. leprae*)	به شدت بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم آفریکانوم (*M. africanum*)	به شدت بیماریزا	نادر
مایکوباکتریوم بوویس (*M. bovis*)	به شدت بیماریزا	نادر
مایکوباکتریوم بوویس سویه BCG سویه باسیل کالمت گرین	گاهی اوقات بیماریزا	نادر
مایکوباکتریوم‌های غیر توبر کلوزیسی کند رشد (*Slow-Growing Nontuberculous Mycobacteria*)		
مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس (*M. avium* complex)	معمولا بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم کانزاسی (*M. kansasii*)	معمولا بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم مارینوم (*M. marinum*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم سیمیه (*M. simiae*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم زولگایی (*M. szulgai*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم جناونس (*M. genevense*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم هموفیلوم (*M. haemophilum*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم مالموئنس (*M. malmoense*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم اولسرنس (*M. ulcerans*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم اسکروفولاسئوم (*M. scrofulaceum*)	گاهی اوقات بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم گزنوپی (*M. xenopi*)	گاهی اوقات بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکترهایوم‌های غیر توبر کلوزیسی تند رشد (*Rapidly Growing Nontuberculous Mycobacteria*)		
مایکوباکتریوم آبسسوس (*M. abscessus*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم چلونه‌ای (*M. chelonae*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم فورچئیتوم (*M. fortuitum*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم موکوژنیکوم (*M. mucogenicum*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
نوکاردیا (*Nocardia*)		
نوکاردیا سیریاسی جئورجیکا (*N.cyriacigeorgica*)	معمولا بیماریزا	شایع
نوکاردیا فارسینیکا (*N.farcinica*)	معمولا بیماریزا	شایع
نوکاردیا آبسه‌سوس (*N.abscessus*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا بیژیجنسیس (*N.beijingensis*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا برازیلینسیس (*N.brasiliensis*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا نووا (*N.nova*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا اوتیتی دیسکاواریوم (*N.otitidiscaviarum*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
گونه‌های نوکاردیا	گاهی اوقات بیماریزا	نادر
رودوکوکوس اکوئی (*Rhodococcus equi*)	معمولا بیماریزا	شایع
گونه‌های گوردونه	گاهی اوقات بیماریزا	نادر
گونه‌های تسوکارمورلا	گاهی اوقات بیماریزا	نادر

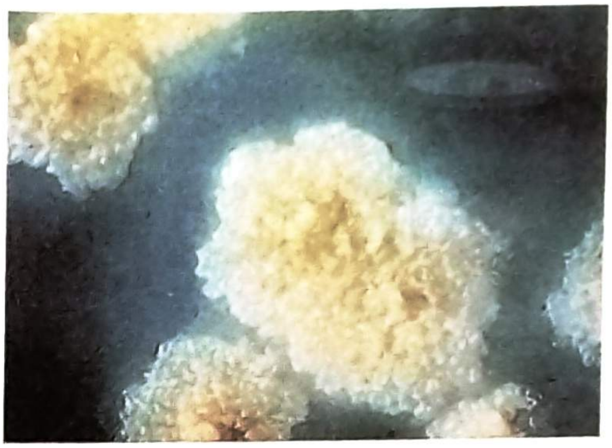
(Lipid-rich Cell Wall) پیچیده هستند. این دیواره سلولی مسئول بسیاری از ویژگی‌های اختصاصی این باکتری‌ها می‌باشد (مثلاً خاصیت اسید-فاستی، رشد آهسته، مقاومت نسبت به دترجنت‌ها، مقاومت به آنتی بیوتیک‌های ضد باکتریایی متداول، مقاومت به پاسخ ایمنی میزبان، خاصیت آنتی‌ژنی). پروتئین‌های مرتبط با دیواره سلولی از نظر بیولوژیکی آنتی‌ژن‌های مهمی هستند که پاسخ ایمنی سلولی بیمار را برمی‌انگیزند. فرآورده‌های استخراج شده و نسبتا خالص شده این مشتقات پروتئینی (مشتقات پروتئینی خالص (Purified Protein Derivatives [PPDs]) به عنوان معرف‌های تست پوستی برای سنجش تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به کار می‌روند.

خصوصیات رشد و مورفولوژی کلونی به منظور طبقه‌بندی اولیه مایکوباکتریوم‌ها استفاده می‌شوند. همان‌طور که پیشتر ذکر شد، *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* و گونه‌های بسیار نزدیک وابسته در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کمپلکس باکتری‌های کند رشدی می‌باشند. کلونی‌های این مایکوباکتریوم‌ها یا فاقد پیگمان و یا کاهی رنگ می‌باشند (شکل ۱-۱۹). مایکوباکتریوم‌های دیگر که هم اکنون به آن‌ها مایکوباکتریوم‌های غیر توبرکلوزی (Nontuberculous Mycobacteria) یا NTM گفته می‌شود در اصل توسط رانیون و بر اساس سرعت رشد آن‌ها و تولید پیگمان طبقه‌بندی شدند (جدول ۲-۱۹ را مشاهده کنید). مایکوباکتریوم‌های پیگمان دار کاروتنوئیدهای به شدت زرد رنگ تولید می‌نمایند، که ممکن است بوسیله برخورد با نور (ارگانیسم‌های فوتوکروموژنیک، شکل ۲-۱۹) تحریک شوند و یا در عدم حضور نور (ارگانیسم‌های اسکوتوکروموژنیک) تولید گردند. طرح طبقه‌بندی رانیون (Runyon classification) برای NTM شامل چهار گروه بود: فوتوکروموژن‌های (Photochromogens) کند رشد (برای مثال مایکوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم مارینوم)، اسکوتوکروموژن‌های (Schotochromogens) کند رشد (برای مثال *مایکوباکتریوم گوردونه* که یک غیر بیماریزای ایزوله شده به طور شایع، می‌باشد)، مایکوباکتریوم‌های فاقد پیگمان کند رشد (برای مثال *مایکوباکتریوم آویوم* و *مایکوباکتریوم اینتراسلولار*) و مایکوباکتریوم‌های تند رشد (برای مثال *مایکوباکتریوم فورچئیتوم*، *مایکوباکتریوم* *چلونه‌ای*، *مایکوباکتریوم آبسسوس*، *مایکوباکتریوم موکوژنیکوم*) در حال حاضر روش‌های به منظور شناسایی و تشخیص سریع مایکوباکتریوم‌ها استفاده می‌شود، که این طرح را کم اهمیت‌تر ساخته است. با این وجود، یک مایکوباکتریوم دارای پیگمان یا تند رشد هیچ گاه نباید با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* اشتباه گرفته شود.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

بیماریزایی و ایمنی

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک پاتوژن درون سلولی است که توانایی ایجاد عفونت مادام العمر را دارد. حفظ پایداری عفونت بدون پیشرفت به سمت بیماری به تعادل مناسب بین رشد باکتری‌ها و تنظیم ایمونولوژیک بستگی دارد. در هنگام تماس، *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به راه‌های هوایی تنفسی وارد می‌شود و ذرات عفونتی کوچک به درون آلوئل‌ها وارد می‌گردند در آنجا توسط *ماکروفاژهای آلوئلی* فاگوسیتوز می‌شوند. برخلاف بسیاری از باکتری‌های فاگوسیتوز شده، مایکوباکتریوم *توبرکلوزیس* از ادغام فاگوزوم و لیزوزوم جلوگیری می‌کند (به وسیله مهار مولکول پل زننده اختصاصی به نام اوتوآنتی‌ژن اندوزومال اولیه ۱ (Early Endosomal Autoantigen 1 [EEA1]). در همین زمان، فاگوزوم قادر است با دیگر وزیکول‌های درون سلولی آمیخته شود و اجازه دسترسی به مواد غذایی و تسهیل تکثیر درون واکوئلی را فراهم می‌سازد. با غیر فعال نمودن اکسیدان‌هایی که تشکیل شده‌اند، باکتری‌های فاگوسیتوز شده نیز می‌توانند از کشتار ماکروفاژی میانجگری شونده به وسیله واسطه‌های نیتروژنی فعال که بین اکسید نیتریک و آنیون‌های سوپراکسید شکل گرفته‌اند، فرار نمایند. بنابراین در این حالت باکتری‌ها می‌توانند از سیستم ایمنی فرار نموده و تکثیر شوند. با این حال در پاسخ به عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ماکروفاژها اینترلوکین-۱۲ (IL-12) و فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α) را ترشح می‌نمایند. این سایتوکین‌ها با فراخوانی سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) به محل ماکروفاژهای عفونی، شامل تمایز سلول‌های T به سلول‌های TH1 (سلول‌های T کمکی) و به دنبال آن



شکل ۱-۱۹. کلونی‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* روی محیط لوونشتاین-جنسن پس از ۸ هفته از انکوباسیون.



شکل ۲-۱۹. کلونی‌های مایکوباکتریوم کانزاسی روی محیط میدل بروک آگار؛ یک روز پس از در معرض نور بودن، پیگمان تشکیل می‌شود.

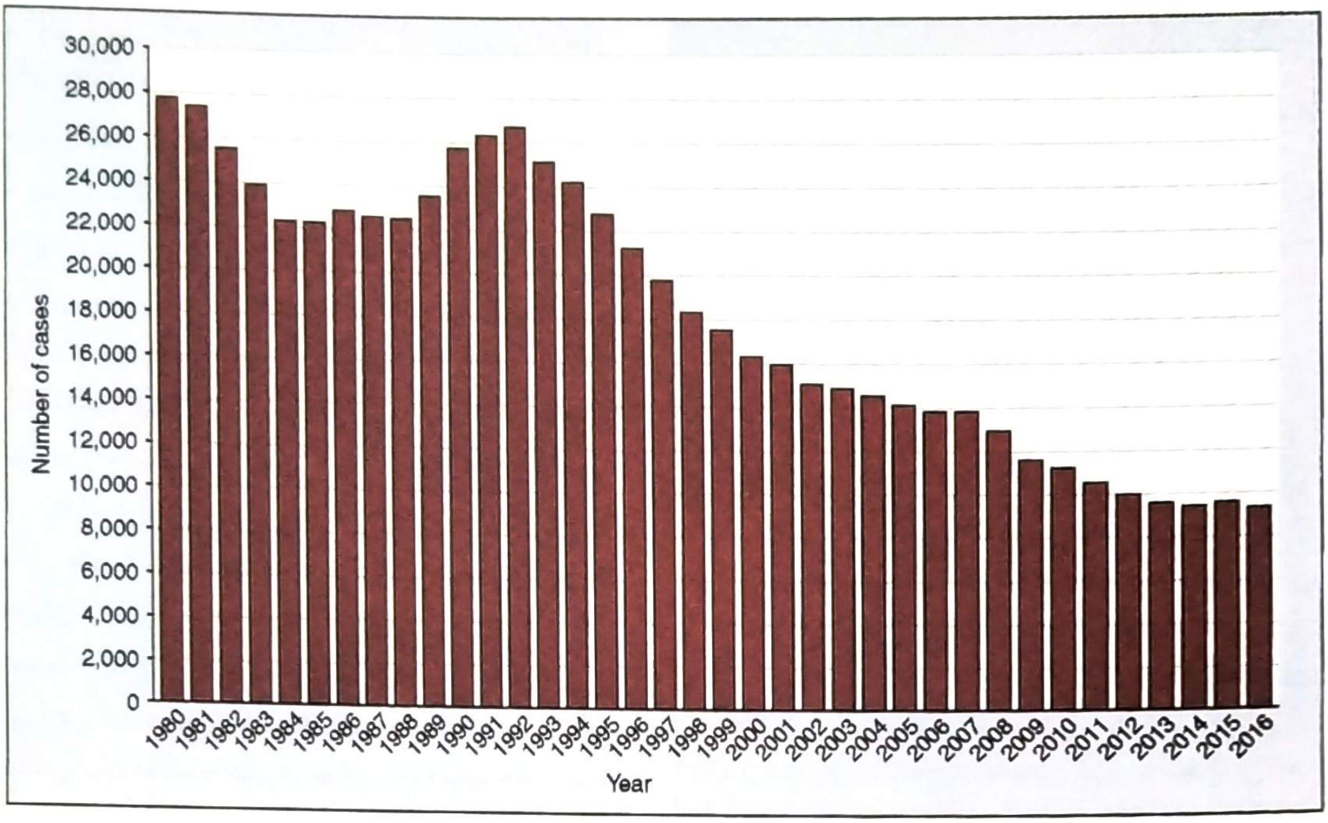
ترشح **اینترفرون گاما (IFN-γ)**، التهاب موضعی را افزایش می‌دهند. در حضور IFN-γ ، ماکروفاژهای آلوده شده فعال شده‌اند و منجر به افزایش ادغام فاگوزوم- لیزوزوم و کشتار داخل سلولی می‌شوند. علاوه بر این، TNF-α تولید اکسید نیتریک و واسطه‌های نیتروژنی فعال وابسته را تحریک می‌نماید و منجر به افزایش کشتار داخل سلولی می‌گردد. بیمارانی با تولید IFN-γ یا TNF-α کاهش یافته، یا کسانی که در گیرنده‌های این سایتوکین‌ها نقص دارند، در خطر بالای ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریومی شدید هستند.

کارآیی حذف باکتریایی تا حدودی به اندازه کانون عفونت بستگی دارد. ماکروفاژهای آلوئلی، سلول‌های اپی‌تلوئید و **سلول‌های غول پیکر لانگ‌هانس (Langhans Giant Cells)** (سلول‌های اپیتلوئیدی به هم متصل شده) همراه با مایکوباکتریوم‌های داخل سلولی، هسته مرکزی یک توده نکروتیک را تشکیل می‌دهند که به وسیله یک دیواره متراکم از CD4، CD8، و سلول‌های NK T و ماکروفاژها احاطه شده است. این ساختار یعنی **گرانولوما (Granuloma)**، از گسترش بیشتر باکتری‌ها جلوگیری می‌کند. اگر در زمانی که ماکروفاژها تحریک می‌شوند بار آنتی‌ژنی کمی وجود داشته باشد، گرانولوما کوچک بوده و باکتری‌ها با حداقل صدمه بافتی تخریب می‌شوند، در صورتی که باکتری‌های فراوانی وجود داشته باشند، گرانولوماهای نکروتیک بزرگ یا پنیری با فیبرین در بر گرفته می‌شوند که به طور موثری باکتری را از کشتار ماکروفاژی حفاظت می‌کند. باکتری‌ها می‌تواند در این مرحله به صورت خفته باقی بمانند و یا می‌توانند سال‌ها بعد، هنگامی که پاسخ دهی ایمونولوژیک بیماران در نتیجه سن بالا یا بیماری سرکوب کننده سیستم ایمنی یا درمان کاهش می‌یابد، دوباره فعال شوند. این پروسه دلیل این مسئله است که چرا بیماری ممکن است تا انتهای عمر در بیمارانی که با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* تماس داشته‌اند، آشکار نشود.

اپیدمیولوژی

اگر چه توبرکلوزیس می‌تواند در پریمات‌ها و حیوانات آزمایشگاهی نظیر خوکچه هندی ایجاد شود، امّا **انسان‌ها تنها مخزن طبیعی (Natural Reservoir)** می‌باشند. این بیماری بوسیله تماس نزدیک شخص به شخص از طریق استنشاق آئروسل‌های عفونی انتشار می‌یابد. ذرات بزرگ در سطوح مخاطی به دام می‌افتند و توسط عمل مژه‌ای درخت تنفسی برداشت می‌شوند. در عین حال، ذرات کوچک که حاوی یک تا سه باسیل توبرکل می‌باشند می‌توانند به فضاهای آلوئلی دست یابند و عفونت را ایجاد کنند.

سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین می‌زند که یک چهارم جمعیت جهان به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* آلوده می‌باشند و ۴۶۰۰۰۰ بیماری پیشرفته ناشی از سویه‌های مقاوم به چند دارو رخ داده است. در سال ۲۰۱۶ در واقع ۱۰/۴ میلیون مورد جدید توبرکلوزیس و ۱/۶ میلیون مرگ رخ داده است. تلاش‌های متمرکز برای حذف توبرکلوزیس، این بیماری سبب مرگ در جهان می‌شود. نواحی با بالاترین میزان بروز بیماری شامل چین، هند، اروپای شرقی، پاکستان، زیر صحرای آفریقا و آفریقای جنوبی هستند. در ایالات



شکل ۳-۱۹. ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در ایالات متحده، ۲۰۱۶-۱۹۸۰.

متحده، شیوع توبرکلوزیس به طور یکنواختی از سال ۱۹۹۲ کاهش یافته است (شکل ۳-۱۹). در سال ۲۰۱۶ کلاً ۹۹۷۲ مورد بیماری گزارش شد (۲/۹ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) که تقریبا بیشتر از ۷۰ درصد عفونت‌ها در افراد متولد شده در خارج است. دیگر جمعیت‌های که در معرض خطر بالای بیماری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هستند، افراد بی‌خانمان، مصرف کنندگان الکل و مواد مخدر، زندانیان و افراد مبتلا به ویروس نقص سیستم ایمنی انسان (HIV) هستند. از آن جایی که ریشه کنی بیماری در این بیماران دشوار است، انتشار این عفونت به دیگر جمعیت‌ها شامل کارمندان مراقبت بهداشت یک مشکل بهداشتی عمومی مهم را مطرح می‌کند. این موضوع به ویژه در مورد *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم به دارو حقیقت دارد زیرا بیمارانی که درمان ناکافی دریافت می‌کنند، ممکن است به مدت طولانی عفونی باقی بمانند.

بیماری‌های بالینی

با وجود این که بیماری سل می‌تواند هر عضوی را درگیر نماید، بیشتر عفونت‌ها در بیماران دارای ایمنی طبیعی محدود به ریه‌ها می‌باشند. کانون ریوی اولیه در محدوده میانی و یا تحتانی ریه است، جایی که باسیل سل می‌تواند آزادانه تکثیر پیدا نماید. ایمنی سلولی بیمار فعال شده و تکثیر مایکوباکتریومی در بیشتر بیماران ظرف مدت ۳ یا ۶ هفته پس از تماس به ارگانیسم متوقف می‌شود. حدودا ۵ درصد بیماران برخورد کرده با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به سمت بیماری فعال ظرف ۲ سال پیشرفت نموده، و ۵ درصد افراد بیماری را مدت‌ها بعد در زندگی تجربه می‌کنند.

احتمال این که عفونت به سمت بیماری فعال پیشرفت نماید، بستگی به هر دو یعنی دوز عفونی و وضعیت ایمنی بیمار دارد. برای مثال، بیماری فعال ظرف ۱ سال از تماس در تقریبا ۱۰ درصد بیماران مبتلا به ویروس HIV و دارای

شمارش سلول CD4 T پایین پیشرفت می‌کند، معمولا قبل از آغاز دیگر عفونت‌های فرصت طلب ظاهر می‌شود، دو برابر احتمال انتشار به جایگاه‌های خارج ریوی وجود دارد و می‌تواند به سرعت تا حد مرگ پیشروی کند (مورد بالینی ۱-۱۹). علاوه بر این توبرکلوزیس عامل منجرشونده به مرگ در بیماران عفونی‌شده با HIV است. از آنجایی که این بیماران دارای ایمنی تضعیف‌شده هستند، علی‌رغم انتشار گسترده باکتری‌ها، بیماران معمولاً به صورت بدون علامت بوده و بیماری تحت بالینی و رادیوگرافی قفسه سینه منفی است.

علائم و نشانه‌های بالینی توبرکلوزیس بیان کننده محل عفونت است و بیماری اولیه معمولا محدود به مجرای تنفسی تحتانی می‌باشد. بیماری در آغاز موذیانه است. بیماران به طور تیپیک شکایات غیر اختصاصی از بیقراری، کاهش وزن، سرفه و عرق‌های شبانه دارند. خلط ممکن است اندک یا خونی و چرکی باشد. تولید خلط همراه با هموپتزی ناشی از تخریب بافتی می‌باشد (برای مثال **بیماری کاویتاری [Cavitary Disease]**). تشخیص بالینی توسط (۱) شواهد رادیوگرافی از بیماری ریوی (شکل ۴-۱۹)، (۲) واکنش تست پوستی مثبت، و (۳) شناسایی آزمایشگاهی مایکوباکتریوم با میکروسکوپ و یا در کشت‌ها، تایید می‌شود. یک یا هر دو لوب فوقانی ریه‌ها معمولا در بیماران با بیماری فعال درگیر می‌شوند که شامل پنومونی یا شکل آبسه و حفره می‌باشد.

توبرکلوزیس خارج ریوی در نتیجه گسترش خونی باسیل‌ها در طی فاز اولیه تکثیر می‌تواند رخ دهد. ممکن است هیچ شواهدی از بیماری ریوی در بیماران مبتلا به **توبرکلوزیس منتشر (Disseminated Tuberculosis)** وجود نداشته باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص ایمنی

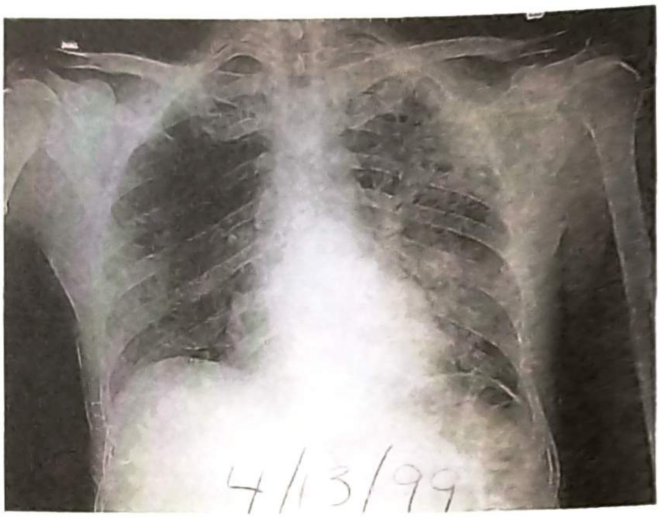
تست سنتی مورد استفاده جهت ارزیابی پاسخ بیمار به تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، **تست پوستی توبرکولین (Tuberculin Skin Test)** می‌باشد (کادر ۱-۹۱). واکنش مجدد نسبت به تزریق داخل جلدی آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریومی (PPD) می‌تواند میان افراد آلوده و غیر آلوده، با یک واکنش مثبت که معمولا ۳ تا ۴ هفته پس از

مورد بالینی ۱-۱۹. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به دارو.

خطر توبرکلوزیس فعال در افراد مبتلا به HIV عمدتا افزایش می‌یابد. متاسفانه، این مشکل به دلیل گسترش سویه‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم به دارو در این جمعیت پیچیده شده است. این مطلب توسط Gandhi و همکارانش، که شیوع توبرکلوزیس در آفریقای جنوبی از ژانویه سال ۲۰۰۵ تا مارچ سال ۲۰۰۶ را مطالعه نمودند به تصویر کشیده شده است. آن‌ها ۴۷۵ بیمار که با کشت، توبرکلوزیس در آن‌ها تائید شده بود را شناسایی نمودند که ۳۹ درصد آن‌ها سویه‌های مقاوم به چند دارو (MDR TB) و ۶ درصد آن‌ها سویه‌های به طور وسیع مقاوم به دارو (XDR TB) داشتند. تمامی بیماران با XDR TB همزمان به HIV نیز مبتلا بودند و ۹۸ درصد این بیماران مردند. شیوع بالای MDR TB و تکامل XDR TB یک سری چالش جدی برای برنامه‌های درمانی توبرکلوزیس و تاکید بر نیاز برای تست‌های تشخیصی سریع را مطرح می‌کند.

HIV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ MDR TB، توبرکلوزیس مقاوم به دارو؛ XDR TB، توبرکلوزیس بطور وسیع مقاوم به دارو.

تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بوجود می‌آید، افتراق دهد. در بیشتر بیماران تنها مدرک عفونت با مایکوباکتریوم، واکنش تست پوستی مثبت دائمی و علامت رادیوگرافی از گرانولوماهای کلسیفه شده در ریه‌ها و دیگر ارگان‌ها می‌باشد. در این تست، میزان معینی از آنتی‌ژن (۵ واحد توبرکولین از PPD) به درون لایه اینترادرمال (Intradermal) پوست بیمار تلقیح می‌شود. واکنش تست پوستی (بوسیله قطر منطقه سفتی تعریف می‌شود) ۴۸ ساعت بعد اندازه‌گیری می‌شود. بیماران مبتلا به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*، در صورتی که آنرژیک (Anergic) باشند، ممکن است هیچ پاسخی نسبت به تست پوستی توبرکولین نشان ندهند (غیر واکنش دهنده به آنتی‌ژن‌ها، به ویژه بیماران مبتلا به HIV واقعی)، بنابراین آنتی‌ژن‌ها کنترل باید همیشه با تست‌های توبرکولین استفاده شوند. علاوه بر این، افراد کشورهایی که در آنجا واکسیناسیون با *مایکوباکتریوم بوویس* ضعیف شده (**باسیل کالمت-گرین Bacille Calmette-Guerin [BCG]**) به شکل گسترده انجام می‌شود، یک واکنش تست پوستی مثبت خواهند داشت از اینرو این تست مفید نیست.



شکل ۴-۱۹. توبرکلوزیس ریوی.

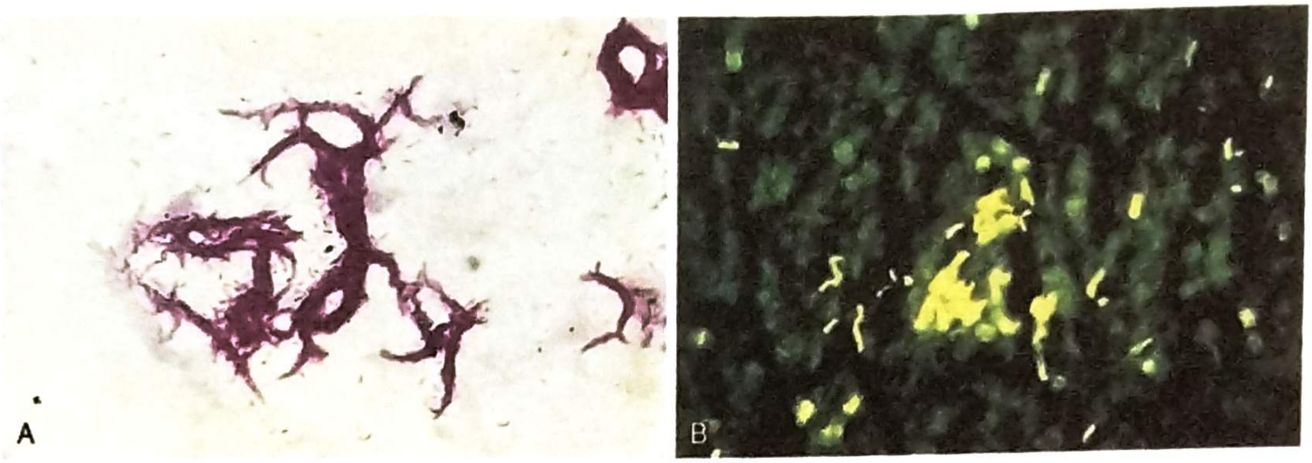
آزمایش‌های سنجش ترشح اینترفرون-گاما (Release Assays IFN-γ) در in vitro بـه عنوان یک جایگزین برای تسـت پوسـتی PPD معرفی شـده‌اند. در این تست‌ها از ایمونواسـی‌ها برای اندازه‌گیری اینترفرون-گاما تولید شده توسط سلول‌های T حساس شـده که توسط آنتی‌ژن‌های *مایکوباکتریـوم توبرکلوزیس* تحریک شـده اند، اسـتفاده می‌شـود. در صورتی که شـخص قبلا به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* آلوده شـده باشـد، در معرض قـرار گرفتن سـلول‌های T حسـاس شـده موجود در خـون کامل با آنتی‌ژن‌های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، منجر به تولید IFN-γ می‌شـود. آزمایش‌های اولیه که از PPD به عنوان آنتی‌ژن تحریک کننده استفاده کرده‌اند، با آزمایش‌های نسل دوم که از آنتی‌ژن‌های اختصاصی‌تر (**از قبیل هدف ۶ آنتی‌ژنیک ترشـح شده اولیه (Early Secreted Antigenic Target 6 [ESAT-6]**، **پروتئین ۱۰ فیلتراسـیون کشـت (Culture Filtrate Protein 10 [CFP-10]**) اسـتفاده می‌نماینـد، جایگزین شـده‌اند و می‌تواننـد جهت افتراق عفونت‌هـای ناشـی از *مایکوباکتریـوم توبرکلوزیـس* و واکسیناسیون با BCG استفاده گردند. این تست‌ها حساس و بسیار اختصاصی هستند.

میکروسکوپی

مشـاهده میکروسـکوپی باکتری‌های اسـید فاست در نمونه‌هـای بالینی سـریع‌ترین راه بـرای تایید بیماری مایکوباکتریومـی اسـت. نمونه بالینی با کربول فوشـین

کادر ۱-۱۹. تشـخیص آزمایشـگاهی بیمـاری مایکوباکتریومی
تشخیص ایمونولوژیک
تست پوستی توبرکولین. آزمایش‌های سنجش ترشح IFN-γ.
میکروسکوپی
رنگ‌آمیزی زیل-نلسون (اسید-فاست گرم (Hot Acid-fast)). رنگ‌آمیزی کینیون (اسید-فاست سرد (Cold Acid-fast)). رنگ‌آمیـزی اسید-فاسـت فلوروکـروم ترانـت (Truant Fluorochrome Acid-fast).
تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک
تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک.
کشت
محیط‌های بر پایه آگار یا تخم مرغ. محیط‌های بر پایه آبگوشت.
شناسایی
خصوصیات مورفولوژیک. واکنش‌های بیوشیمیایی. آنالیز لیپیدهای دیواره سلولی. پروب‌های اسید نوکلئیک. اسپکترومتری جرمی توالی یابی اسید نوکلئیک.

(**روش‌های کینیـون (Kinyoun)** یا **زیل-نلسـون (Ziehl-Neelsen)**) یا رنگ‌های اورامین-رودامین فلوروسنت (**روش فلوروکـروم ترانـت (Truant Flurochrom Method)**) رنگ‌آمیزی می‌شـود و با یک محلول اسید-الکل (Acid-alcohol) رنگ بری می‌شود و سپس یک رنگ زمینه اضافه می‌گردد. نمونه‌ها با یک میکروسکوپ نوری یا، در صورتی که رنگ‌های فلوروسنت استفاده شده اند، یک میکروسکوپ فلورسنت بررسی می‌شوند (شکل ۵-۱۹). **روش فلوروکروم (Flurochrome Method)** حسـاس‌ترین روش، است زیرا نمونه می‌تواند سـریعا زیـر بزرگنمایی کم بـرای مناطق فلورسنت بررسی شود و سـپس وجود باکتری‌های اسید-فاست با بزرگنمایی بالاتر می‌تواند تایید گردد.



شکل ۵-۱۹. رنگ‌آمیزی اسید فاست *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*. **A**، رنگ‌آمیزی شده با کربول فوشین با استفاده از روش کینیون. **B**، رنگ‌آمیزی شده با رنگ‌های فلوروسنت اورامین و رودامین با استفاده از روش فلوروکروم ترانت.

تقریبـا در نیمـی از تمـام نمونه‌های کشـت مثبت باکتری‌های اسید-فاسـت بوسـیله میکروسـکوپ دیده می‌شـوند اگرچـه این تفـاوت فوق‌العاده برپایـه مهارت فرد میکروسکوپیسـت دارد. حساسـیت این تسـت برای (۱) نمونه‌های دسـتگاه تنفسـی (خصوصـا از بیمارانی با علامـت رادیوگرافـی کاویتیشـن)، و (۲) نمونه‌هایی که مایکوباکتریوم‌های بسیاری در کشـت ایزوله شده‌اند، بالا است. بنابراین یک واکنش رنگ‌آمیزی اسید-فاست مثبت حکایـت از عفونت‌زایی بالاتری دارد. اختصاصیت تسـت هنگامی که با دقت انجام شود بیشتر از ۹۵ درصد می‌باشد. علی‌رغم اجرای آنالیتکال عالی میکروسکوپ اسید - فاست این تسـت در بسیاری از کشورهای دارای منابع محدود که در آنها توبرکلوزیس گسترده است مورد بحث می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تسـت‌های تجاری تکثیـر اسـیدنوکلئیک (به ویژه تسـت‌های واکنش زنجیره‌ای پلی‌مـراز [PCR]) مقبولیت گسـترده‌ای را به عنوان یک تسـت تشـخیصی انتخابی برای توبرکلوزیس کسـب کرده‌اند. علی‌رغم قیمت بالای تست، سـازمان‌های غیردولتی سوبسـید زیادی به این تست‌ها اختصاص می‌دهند تا تشخیص‌های بسیار حساس و سـریع را به کشورهای بسـیار نیازمند که در آنها تست میکروسکوپی نادرسـت بوده و کشت غیرقابل انجام است وارد نمایند. شناسـایی مقاومت به ریفامپین و یا ایزونیازید در برخی تسـت‌ها لحاظ شده است بنابراین آنها هم امکان شناسایی سریع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و هم راهنمایی درمان ضدمیکروبی را فراهم می‌سازند.

هم اکنون تلاش زیادی انجام می‌شود تا از تشخیص‌های برپایه اسید نوکلئیک برای توالی یابی همه ژنوم با هدف هم تشخیص سـریع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در نمونه‌های بالینی و هم شناسـایی جامع ژن‌های مقاومت ضدمیکروبی اسـتفاده شود. هدف از این کار برطرف کردن نیاز به کشت مایکوباکتریـوم توبرکلوزیس در کشـت با هـدف انجام تست‌های حساس آنتی‌بیوتیکی می‌باشد. در حال حاضر این دسـتاورد برای جلوگیری از درمان با داروهای که مقاومت به آنها مشـخص شـده و انتخاب اولین خط درمانی برای مواردی که ژن‌های مقاومت مشـاهده نشده است استفاده می‌گردد.

ایـن را باید بدانیـم که بیمـاری مایکوباکتریومی که توسط NTM ایجاد می‌شود با این آزمایش‌ها قابل شناسایی نخواهد بود بنابراین از تست‌های تکمیلی باید در کشورهایی که در آنها عفونت‌های NTM شایع است (مثلاً ایالت متحده آمریکا، اروپای غربی) استفاده شود.

کشت

مایکوباکتریوم‌هایی که موجب بیماری ریوی می‌شود، بویژه در بیماران با نشـانه‌هایی از کاویتیشـن، در ترشـح دستگاه تنفسی فراوان هسـتند (برای مثال 10^8 باسیل در هر میلی لیتر یا بیشـتر). به دسـت آوردن ارگانیسـم‌ها از بیمارانی که نمونه‌های دسـتگاه تنفسـی اول صبح آن‌ها برای ۳ روز متوالی جمع‌آوری شده باشد، واقعا قابل اطمینان

است، با این وجود، جداسازی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* و گونه‌های NTM از دیگر نواحی در بیماران با بیماری منتشر شده (برای مثال مجرای ادراری تناسلی، بافت‌ها، مایع مغزی نخاعی) دشوارتر است. در این گونه موارد، نمونه‌های اضافی می‌بایست برای کشت جمع‌آوری شوند و حجم وسیعی از مایع یا بافت باید فرآوری گردد.

رشد مایکوباکتریوم در محیط آزمایشگاه براساس این واقعیت که بیشتر ایزوله‌ها رشد آهسته‌ای دارند و می‌توانند توسط باکتری‌های تند رشدی که به صورت نرمال افراد را کلونیزه می‌کنند پوشیده شوند، پیچیده می‌باشد. بنابراین نمونه‌هایی نظیر خلط در ابتدا با یک ماده از بین برنده آلودگی (مثلا هیدروکسید سدیم ۲ درصد (2% Sodium Hydroxide)) برای از بین بردن ارگانیسم‌هایی که می‌توانند نتایج را دچار سردرگمی نمایند، تیمار می‌شوند. مایکوباکتریوم‌ها می‌توانند عمل قلیایی مختصر که باکتری‌های تند رشد را می‌کشد، تحمل کنند و جداسازی انتخابی مایکوباکتریوم را مقدور سازند. آلودگی زدایی طولانی نمونه‌ها سبب از بین رفتن مایکوباکتریوم‌ها می‌گردد. بنابراین هنگامی که نمونه‌هایی که بصورت طبیعی استریل، هستند آزمایش می‌شوند و یا هنگامی که گمان می‌رود تعداد مایکوباکتریوم‌ها اندک است، این روش نباید استفاده شود.

هنگامی که نمونه‌ها بر روی محیط بر پایه تخم مرغ (مثلا لونشتاین جانسن (Lowenstein-Jensen)) و بر پایه آگار (مثلا میدل بروک (Middlebrook)) تلقیح می‌شدند، برای شناسایی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* ۴ هفته یا بیشتر زمان صرف می‌شد. با این وجود، این زمان از طریق استفاده از کشت‌های مایع فرموله شده اختصاصی که سبب رشد سریع بیشتر مایکوباکتریوم‌ها می‌شوند، این زمان به حدود ۲ هفته کاهش یافته است. توانایی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به رشد سریع در کشت‌های مایع جهت انجام تست‌های حساسیت سریع استفاده شده است.

شناسایی

خصوصیات رشد و مورفولوژی کلونی می‌تواند برای شناسایی اولیه بیشتر گونه‌های شایع مایکوباکتریوم‌ها استفاده شود. شناسایی قطعی مایکوباکتریوم‌ها با استفاده از تکنیک‌های مختلفی امکان پذیر می‌گردد. تست‌های بیوشیمیایی، روش استانداردی برای شناسایی مایکوباکتریوم‌ها بودند، با این وجود نتایج به مدت حداقل ۳ هفته یا بیشتر قابل دسترسی نبوده و بسیاری از گونه‌ها به وسیله این روش قابل افتراق نیستند. پروب‌های ملکولی اختصاصی گونه (Species-specific Molecular Probes)، تکثیر توالی‌های ژنی اختصاصی گونه (مثلا ژن 16S rRNA، ژن *secA*) و به ویژه اخیرا اسپکترومتری جرمی هم اکنون برای شناسایی مایکوباکتریایی استفاده می‌شوند. احتمالاً اسپکترومتری جرمی تست شناسایی انتخابی خواهد شد و این به دلیل زمان سریع آماده شدن نتایج (کمتر از یک ساعت)، ارزان‌قیمت بودن و توانایی شناسایی واقعی همه گونه‌های ارگانیسم‌های اسید فاست می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان

درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی، برخلاف بیشتر عفونت‌های باکتریایی دیگر، پیچیده و بحث‌برانگیز است. مایکوباکتریوم‌های کند رشد نسبت به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده جهت درمان دیگر عفونت‌های باکتریایی، مقاوم هستند. به طور کلی بیماران باید برای یک دوره طولانی چندین آنتی بیوتیک دریافت کنند (مثلا حداقل ۶ تا ۹ ماه)، در غیر اینصورت سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک گسترش خواهند یافت. در سال ۱۹۹۰، اولین شیوع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو (Multidrug-resistant M. tuberculosis) (MDR-TB، یعنی اینکه حداقل به ایزونیازید و ریفامپین مقاوم می‌باشد) در بیماران مبتلا به سندروم ایمنی اکتسابی (AIDS) و افراد بی خانمان در نیویورک سیتی و میامی مشاهده شد. اگرچه در ایالات متحده آمریکا عفونت‌های ناشی از این سویه‌های مقاوم کاهش پیدا کرده است ولی در کشورهای در حال توسعه شیوع آن‌ها به شدت در حال افزایش است. علاوه بر این سویه‌های جدیدی از *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم، که TB مقاوم به دارو به طور وسیع (Extensively Drug-Resistant (XDR) TB)

نامیده می‌شود، در هر ناحیه‌ای از جهان پدیدار شده‌اند. این سـویه‌ها در واقع MDR-TBهایی می‌باشـند که نسبت به فلوروکینولون‌هــا و حداقل یکی از داروهای خط دوم (مثلا کانامایسـین، آمیکاسین و کاپرئومایسـین) مقاوم هستند و شدیدا غیر قابل درمان می‌باشند.

تعداد رژیم‌های درمانی که برای توبرکلوزیس مقاوم به دارو و حسـاس به دارو ارائه شده است برای مطرح کردن در اینجا بسـیار پیچیده است (به وب سایت CDC مراجعه کنید، http://www.cdc.gov/tb). بیشتر رژیم‌های درمانی با ۲ ماه ایزونیازید (ایزونیکوتینیل هیدرازین [INH])، اتامبول، پیرازینامید و ریفامپین آغاز می‌شوند و در ادامه بوسیله ۴ تا ۶ ماه INH و ریفامپین یا داروهای ترکیبی جایگزین دنبال می‌شوند. تغییرات در این برنامه درمانی بر اساس حساسیت دارویی ایزوله و جمعیت بیمار انجام می‌شوند.

کموپروفیلاکسی

انجمن توراسـیک آمریکا و مراکز پیشگیری و کنترل بیماری تعدادی از رژیم‌های پیشـگیری را برای اسـتفاده در بیمــاران (HIV مثبـت و HIV منفـی) در تمــاس با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* آزمایش کرده‌اند. رژیم‌های که توصیه شده شامل INH روزانه یا دو بار در هفته برای مدت ۶ تا ۹ ماه و یا ریفامپین روزانه برای مدت ۴ ماه، می‌باشـد. بیمارانی که در تماس با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم به دارو هستند باید پروفیلاکسی با پیرازینامید و اتامبوتول یا لووفلوکساسین به مدت ۶ تا ۱۲ ماه، دریافت کنند.

ایمونوپروفیلاکسی

واکسیناسـیون با *مایکوباکتریوم بوویس* ضعیف شـده (BCG) معمولا در کشـورهایی کــه توبرکلوزیس اندمیک بوده و مسئول موربیدیتی و مرگ و میر بسیاری است، انجام می‌شود. این کار در صورتی که BCG به افراد در زمانی که آن‌ها جوان هستند تجویز شود (در بالغین کمتر موثر است)، منجر به کاهش چشم گیری در شیوع توبرکلوزیس می‌شود. متاسفانه ایمن سـازی با BCG نمی‌تواند در بیماران دارای ضعف سیسـتم ایمنی (مثلا کسـانی که مبتلا به عفونت HIV هسـتند) مورد استفاده قرار گیرد. از اینرو، بعید به نظر می‌رسد که در کشورهایی با شـیوع بالایی از عفونت‌های HIV (نظیـر آفریقا) یا جهت کنترل انتشـار توبرکلوزیس مقاوم به دارو، مفید باشد. مسئله دیگری که در ایمن سازی با BCG وجود دارد این است که واکنش مثبت تست پوستی در تمـام بیماران بوجود می‌آید و ممکن اسـت برای مدت طولانی ادامه داشـته باشـد. اگرچه ، واکنش تست پوستی معمولا پائین است، بنابراین، یک واکنش قوی تست پوستی (مثلا سـفتی بیشـتر از ۲۰ میلی متر) معمولا حائز اهمیت است. نسل دوم آزمایش‌های سنجش ترشح اینترفرون-گاما تحت تاثیر ایمن سـازی با BCG قرار نمی‌گیرند. بنابراین، آن‌ها می‌توانند برای غربال گری این جمعیت مورد استفاده قرار گیرند. ایمن سازی با BCG در ایالات متحده آمریکا یا دیگر کشورهایی که شیوع توبرکلوزیس پائین است به طور وسیع استفاده نمی‌شود.

کنترل

از آنجایـی که یک چهـارم جمعیت جهـان آلوده به *مایکوباکتریـوم توبرکلوزیس* هسـتند، از بیـن بردن این بیماری بسیار بعید به نظر می‌رسد. از اینرو، بیماری می‌تواند با ترکیبی از نظارت فعال، پروفیلاکسی و مداخلات درمانی و نظارت موردی دقیق، کنترل شود.

سایر مایکوباکتریوم‌های کند رشد

جذام (بیماری هانسـن (Hansen Disease) نیز نامیده می‌شود) توسـط ***مایکوباکتریوم لپره*** ایجاد می‌شود. جذام نخسـتین بار ۶۰۰ سال قبل از میلاد شـرح داده شد و در تمدن‌های چین، مصر و هند شناخته شده بود. شیوع جهانی جذام با کاربرد گسـترده درمان موثر به شدت کاهش یافته است. بیش از ۵ میلیون مورد در سال ۱۹۸۵ و ۲۰۰۰۰۰ مورد در سال ۲۰۱۶ ثبت شده است. بالاترین تعداد تشخیص‌های جدید در هند، برزیل و اندونزی هستند. ثبت شده است. در حال حاضر بیماری جذام در ایالات متحده غیر شـایع بوده بطوریکه ۱۷۸ مورد جدید در سال ۲۰۱۵ گزارش شده است که عمدتاً مهاجرانی هسـتند که از کشورهای اندمیک این بیمــاری آمده‌اند. نکته جالب این که جذام در آرمادیلوهای

(Armadillos) یافت شـده در تگـزاس و لویزیانا اندمیک است و بیماری مشابه به فرم لپروماتوز بسیار عفونتی جذام در انسـان‌ها ایجاد می‌کند. بنابراین ایـن آرمادیلوها یک کانون اندمیک بالقوه را در این کشور نشان می‌دهند.

جذام از طریق تماس شخص به شخص انتشار می‌یابد. اگر چه که مهمترین راه انتقال عفونت ناشـناخته اسـت، امّا اعتقاد بر این اسـت که *مایکوباکتریـوم لپره* از طریق استنشـاق آئروسـل‌های عفونی یا از طریق تماس پوستی با ترشـحات تنفسـی و ترشحات زخم انتشـار می‌یابد. از آن جایی که باکتری‌ها بسـیار به آهستگی تکثیر می‌یابند، دوره کمـون طولانی اسـت و علائم در طول ۲۰ سـال پـس از عفونت گسـترش می‌یابند. هماننـد عفونت‌های مایکوباکتریـوم توبرکلوزیـس، تظاهـرات بالینی جذام به واکنش ایمنی بیمار نسبت به باکتری‌ها بستگی دارد. نمود بالینـی جذام از فـرم توبرکلوئیـد (Tuberculoid Form) تا فرم لپروماتـوز (Lepromatous Form) تقسـیم‌بندی می‌شـود. (جدول ۳-۱۹) بیماران مبتلا به جذام توبرکلوئید (Tuberculoid Leprosy) (به آن بیماری‌هانسـن با باسیل کم (Paucibacillary Hansen Disease) نیز گفته می‌شود) دارای واکنش ایمنی سلولی شدید علیه باکتری‌ها می‌باشند که همراه با تحریک تولید سـایتوکین می‌باشـد و سـبب فعال‌سـازی ماکروفاژها، فاگوسـیتوز و پاکسـازی باسیل می‌گردد. فرم توبرکلوئید (شکل ۶-۱۹).

به وسـیله ماکول‌های پوسـتی فاقد پیگمان شناسایی می‌شود و به وسیله واکنش در تست‌های پوستی به آنتی‌ژن مایکوباکتریایی (لپرومین) تشخیص داده می‌شود، رنگ‌های اسید فاسـت عموماً منفی هسـتند. مایکوباکتریوم لپره در کشـت‌های فاقد سلول نمی‌تواند رشـد کند. بیماران مبتلا بـه جذام لپروماتوز (به آن بیماری هانسـن با باسـیل زیاد (Multibacillary Hansen Disease) نیز گفته می‌شـود)، دارای پاسـخ آنتی بادی شـدید علیه باکتری‌ها می‌باشند و اما نقص اختصاصی در پاسـخ سـلولی به آنتی‌ژن‌های *مایکوباکتریـوم لپـره* هسـتند. بنابراین، به طـور تیپیک باکتری‌های فراوانی در ماکروفاژهای پوسـتی و سلول‌های شوآن (Schwann Cells) اعصاب محیطی مشاهده می‌شود همانطور که انتظار می‌رود، این عفونی‌ترین فرم جذام است. فرم لپروماتوز (شـکل ۷-۱۹) همراه با زخم‌های پوسـتی بدشـکل، ندول‌ها، پلاک‌ها، ضخیم شدن پوست و درگیر شدن مخاط بینی است.

در دهه اخیر درمان جذام به طور موفقیت‌آمیزی شیوع کلی بیماری را کاهش داده است. رژیم‌های درمانی پیشرفته توسط WHO (http://WHO.int/lep) میان بیماران مبتلا

جدول ۳-۱۹ . تظاهرات بالینی و ایمونولوژیک جذام

خصوصیات	جذام توبرکلوئید	جذام لپروماتوز
زخم‌های پوستی	پلاک‌های کمتر اریتماتوز بی رنگ همراه با مراکز پهن و برآمده، حاشیه‌های نامشخص، آسیب عصب محیطی همراه با از دست دادن کامل حس ، بزرگی واضح عصب‌ها.	ماکول‌هـا ، پاپول‌ها یـا ندول‌های اریتماتوز، بسـیار تخریب وسیع بافتی (مثلا غضروف بینی، استخوان‌ها و گوش‌ها)، درگیری منتشـر اعصاب با از دست دادن حس بصورت وصله ای، عدم بزرگی عصب.
هیستوپاتولوژی	تراوش لنفوسیت‌ها اطراف مرکز یا سلول‌های اپـی تلیال، حضور سـلول‌های لانگ‌هانس (Langhans Cells)، عدم مشاهده یا مشاهده باسیل‌های اسید فاست اندک.	بصـورت غالـب ماکروفاژهـای کف آلـود (Foamy Macrophages) بـا تعداد محدودی لنفوسـیت، عدم وجود سلول‌های لانگ‌هانس، باسیل‌های اسید فاست بی شمار در زخم‌های پوستی و ارگان‌های داخلی.
عفونت زایی	پائین	بالا
پاسخ ایمنی	واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری به لپرومین	عدم واکنش به لپرومین
سطوح ایمونوگلوبولین	نرمال	هایپرگاماگلوبولینمی
اریتما نودوزوم (Erythema Nodosum)	وجود ندارد	معمولا وجود دارد



شکل ۶-۱۹. جذام توبرکلوئید. لزیون‌های توبرکلوئیدی اولیه به وسیله ماکول‌های بی‌حس کم رنگ مشخص شده‌اند.

به فرم توبرکلوئید (پائوسی باسیلاری) و فرم لپروماتوز (مولتی باسیلاری) تمایز قائل شده است. فرم پائوسی باسیلاری باید با ریفامپیسین و داپسون برای مدت حداقل ۶ ماه درمان شود، درحالی‌که در فرم مولتی باسیلاری باید کلوفازیمین به رژیم درمانی اضافه شود و درمان به مدت ۱۲ ماه ادامه یابد. باید به این نکته توجه داشت که بسیاری از محققان اعتقاد دارند که درمان طولانی‌تر جهت مدیریت مطلوب بیماران نیاز است. درمان تک‌دارویی برای هیچ یک از فرم‌های بیماری نباید استفاده شود.

اعضاء کمپلکس *مایکوباکتریوم آویوم* (MAc) در میان شایع‌ترین گونه‌های اسید فاست به ویژه در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی هستند. تاکسونومی این مایکوباکتریوم‌ها در حال تغییر است و تعدادی از زیرگونه‌ها شناسایی شده‌اند. اگرچه برخی زیرگونه‌ها سبب بیماری در انسان نمی‌شوند اما دو گونه MAC که از همه شایع‌تر هستند یعنی مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم اینتراسلولار، پاتوژن‌هایی انسانی هستند.

هر دو گونه مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس (MAC) در بیماران دارای سیستم ایمنی طبیعی ایجاد بیماری می‌کنند. بیماری ریوی در بیماران دارای ایمنی طبیعی در یکی از سه فرم نمایان می‌شود. شایع‌ترین حالت بیماری در افراد میانسال یا افراد مسن‌تر با سابقه‌ای از کشیدن سیگار و بیماری ریوی زمینه‌ای (underlying pulmonary disease) مشاهده می‌شود. این بیماران معمولا یک بیماری حفره‌ای پیش رونده بصورت آهسته دارند که در رادیوگرافی قفسه سینه شبیه توبرکلوزیس می‌باشد. فرم دوم عفونت MAC



شکل ۷-۱۹. جذام لپروماتوز. اینفیلتراسیون منتشر پوست بوسیله ندول‌های متعدد در اندازه گوناگون که هر کدام حاوی تعداد زیادی باکتری هستند.

در زنان سالخورده غیر سیگاری دیده می‌شود. این بیماران دارای اینفیلتراسیون Lingular یا لوب میانی با ظاهر ندولار وصله‌ای در رادیوگرافی و مرتبط با برونشکتازی (گشادی نایچه بصورت مزمن) می‌باشند. این فرم از بیماری بصورت Indolent بوده و با موربیدیتی و مرگ و میر قابل توجه همراه است. چنین ادعا می‌شود که این بیماری اصولا در زنان سالخورده سخت گیری که به صورت مزمن رفلکس سرفه شان را سرکوب می‌کنند، منجر به تغییرات التهابی غیر اختصاصی در ریه‌ها شده و آن‌ها را مستعد عفونت ناشی از MAC می‌نماید. به این بیماری خاص سندروم لیدی ویندرمر (Lady Windermere Syndrome) گفته شده است که بر اساس شخصیت اصلی در نمایش اسکار وایلد نام گذاری شده است. شکل سوم بیماری MAC، تشکیل ندول ریوی منفرد (Solitary Pulmonary Nodule) است. مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس شایع‌ترین گونه مایکوباکتریومی است که ایجاد ندول‌های ریوی منفرد می‌نماید.

طیف جدیدی از بیماری در بیماران مبتلا سندروم نقص

ایمنی اکتسابی (AIDS) گسترش یافت. برخلاف بیماری در دیگر گروه‌های بیماران، عفونت MAC در بیماران مبتلا به ایدز بصورت تیپیک به شکل منتشر است که به معنای واقعی از هیچ ارگانی چشم پوشی نمی‌شود (مورد بالینی ۲-۱۹). اهمیت این عفونت‌ها در خور توجه است، بافت‌های برخی بیماران به معنای واقعی با مایکوباکتریوم‌ها پر شده است (شکل ۸-۱۹) و در هر میلی‌لیتر خون، صدها تا هزاران باکتری وجود دارد. عفونت‌های منتشره شدید ناشی از مایکوباکتریوم آویوم به ویژه در بیمارانی که در مراحل پایانی نارسایی ایمنی‌شان هستند و در هنگامی که میزان لنفوسیت CD4+T به پائین‌تر از ۵۰ سلول در میلی‌لیتر مکعب می‌رسد، شایع می‌باشند. خوشبختانه، با درمان موثرتر ضد ویروسی و استفاده روزمره از آنتی بیوتیک‌های پروفیلاکتیک، عفونت‌های بیماری مایکوباکتریوم آویوم در بیماران مبتلا به HIV بسیار کمتر از حد معمول شده است. اگر چه که در برخی بیماران مبتلا به ایدز بیماری *مایکوباکتریوم آویوم* پس از تماس ریوی گسترش می‌یابد (برای مثال آئروسل‌های عفونی آب آلوده)، اعتقاد بر این است که بیشتر عفونت‌ها پس از بلع (Ingestion) باکتری گسترش می‌یابند. انتشار شخص به شخص اثبات نشده است. پس از برخورد با مایکوباکتریوم‌ها، تکثیر در غدد لنفاوی آغاز شده و با انتشار سیستمیک ادامه می‌یابند. تظاهرات بالینی بیماری تا زمانی که توده در حال تکثیر باکتری‌ها به عملکرد ارگان طبیعی آسیب وارد ننماید، مشاهده نمی‌شود.

مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس و بسیاری از دیگر مایکوباکتریوم‌های کند رشد نسبت به عوامل ضدمایکوباکتریومی متداول مقاوم هستند. یک رژیمی که در حال حاضر برای عفونت‌های MAC توصیه می‌شود. شامل کلاریترومایسین یا آزیترومایسین در ترکیب با اتامبوتول و ریفامپین می‌باشد. مدت زمان درمان و انتخاب نهایی داروها برای این گونه‌ها و دیگر مایکوباکتریوم‌های کند رشد به وسیله (۱) پاسخ به درمان و (۲) تداخل در میان این داروها و دیگر داروهایی که بیمار دریافت می‌کند (مانند تداخلات فارموکنتیک و توکسیک این داروها با مهارکننده‌های پروتئاز که برای درمان HIV به کار می‌رود) تعیین می‌گردد. برای اطلاعات اضافی درباره درمان عفونت‌های NTM و *مایکوباکتریوم آویوم* کمپلکس به انتشاری که توسط گریفیت و همکارانش انجام شده و در فهرست کتاب ذکر شده است مراجعه کنید. از آنجایی که عفونت‌های درون سلولی مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس در بیماران مبتلا به AIDS شایع هستند کموپروفیلاکسی برای بیمارانی که شمارش سلول CD4T آنها به کمتر از ۵۰ سلول در هر میکرولیتر کاهش یافته توصیه می‌شود. پروفیلاکسی با کلاریترومایسین یا آزیترومایسین توصیه می‌گردد. ترکیبی از این داروها همراه با ریفابوتین استفاده می‌شود اما آنها معمولا سمی‌تر هستند و مؤثرتر از یک عامل به تنهایی نیستند.

بسیاری دیگر از **مایکوباکتریوم‌های کند رشد** می‌توانند موجب بیماری در انسان شوند و با گسترش روش‌های تست تشخیصی بهتر مدام گونه‌های جدید گزارش می‌شود. طیف بیماری‌های ناشی از این مایکوباکتریوم‌ها نیز همچنان در ابعاد بزرگ در حال گسترش است زیرا بیماری‌هایی نظیر ایدز، بدخیمی‌ها و پیوند اعضا همراه با استفاده از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، جمعیتی از بیماران را بوجود آورده که به شدت نسبت به ارگانیسم‌های با پتانسیل عفونت زایی کم، حساس هستند. برخی از مایکوباکتریوم‌ها بیماری شبیه توبرکلوزیس ریوی ایجاد می‌کنند (مثلا *مایکوباکتریوم بوویس*، *مایکوباکتریوم کانزاسی*)، دیگر گونه‌ها معمولا موجب عفونت‌های محدود به بافت لنفاوی می‌شوند (*مایکوباکتریوم اسکروفولا سئوم*) و دیگر گونه‌ها که در دمای پایین رشد مطلوب دارند اصولا عفونت‌های پوستی ایجاد می‌کنند (*مایکوباکتریوم هموفیلوم*، *مایکوباکتریوم مارینوم*، *مایکوباکتریوم اولسرنس*). با این وجود، بیماری منتشره در بیماران مبتلا به ایدز که با این گونه‌های مشابه و همچنین با مایکوباکتریوم‌های نسبتا غیرشایع (*مایکوباکتریوم جناونس*، *مایکوباکتریوم سیمیه*) آلوده شده‌اند، می‌تواند مشاهده شود. به استثنای *مایکوباکتریوم بوویس* و دیگر مایکوباکتریوم‌های بسیار وابسته به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*، انتشار شخص به شخص این مایکوباکتریوم‌ها رخ نمی‌دهد.

مایکوباکتریوم‌های تند رشد

همان گونه که قبلا بحث شد، مایکوباکتریوم‌های غیر توبرکلوزیس (NTM) می‌توانند به گونه‌های کند رشد و

مورد بالینی ۲-۱۹. عفونت‌های مایکوباکتریوم آویوم

Woods و Goldsmith، بیمـار مبتــلا به ایدز پیشـرفته که از عفونـت منتشـره مایکوباکتریوم آویوم فوت کـرده بود را توصیف کردند. بیمار مرد ۲۷ ساله‌ای بود، که در ابتدا در اکتبر سـال ۱۹۸۵ با تاریخچه‌ای از ۲ هفته تنگی نفس پیشـرونده و سـرفه غیرترشـحی مراجعه نمـود. در لاواژ برونکوآلوئلار پنوموسیستیس شناسایی شد و سـرولوژی تائید کرد که بیمار دارای عفونت HIV اسـت. این بیمار به طور موفقیت آمیزی با تری متوپریم سولفامتوکسازول درمان و سپس مرخص شد. بیمار تامی سـال ۱۹۸۷ وضعیت ثابتی داشـت و در آن زمان بیمار با تـب و تنگی نفس مداوم مراجعه نمود. طی یک هفته بعد درد زیر جناق قفسـه سینه شدید و pericardial friction rub در وی پیشرفت نمود. اکوکاردیوگرام یک افیوژن کوچک را آشکار نمود بیمار بر خلاف توصیه‌های پزشکی بیمارستان را ترک کرد اما ۱ هفته بعد با تب، سرفه‌های مدام و درد در قفسه سینه و دسـت چپ بازگشت. تشخیص pericardiocentetis انجام شـد و ۲۲۰ میلی لیتر از مایع آسپیره شد. به پریکاردیت توبرکلوزی مشکوک بود و درمان مناسب ضد مایکوباکتریومی آغاز شـد. اگرچه طی سه هفته آینده، بیمار دچار اختلال قلبی پیشرفته شد و فوت کرد. مایکوباکتریوم آویوم از مایع پریکارد همچنین کشت‌های اتوپسی پریکارد، طحال، کبد، غدد آدرنال، کلیه‌ها، روده کوچک، غده‌های لنفاوی و غده هیپوفیز جدا شد. اگر چه پریکاردیت ناشـی از مایکوباکتریوم آویوم غیر معمول بوده گسترش شدید مایکوباکتریوم‌ها در بیماران مبتلا به ایدز پیشـرفته قبل از اینکه پروفیلاکسـی با آزیترومایسین به طور وسیع استفاده شود، شایع بود.

گونه‌های تند رشـد (رشـد در کمتر از ۷ روز) تقسیم بندی شوند. این تمایز دارای اهمیت است، زیرا گونه‌هایی که رشد سریع دارند، پتانسیل عفونت زایی پائینی دارند، با رنگ‌های مایکوباکتریومی سـنتی به صورت نامنظم رنگ می‌گیرند و بـه آنتـی بیوتیک‌های ضـد باکتریایی معمول بیشـتر حسـاس هسـتند تا داروهایی که برای درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی دیگر به کار می‌رود. شـایع‌ترین گونه‌های مرتبط با بیمـاری *مایکوباکتریوم فورچئیتوم*، *مایکوباکتریوم چلونـه‌ای*، و *مایکوباکتریـوم آبسـسـوس* و *مایکوباکتریوم موکوژنیکوم* می‌باشند.

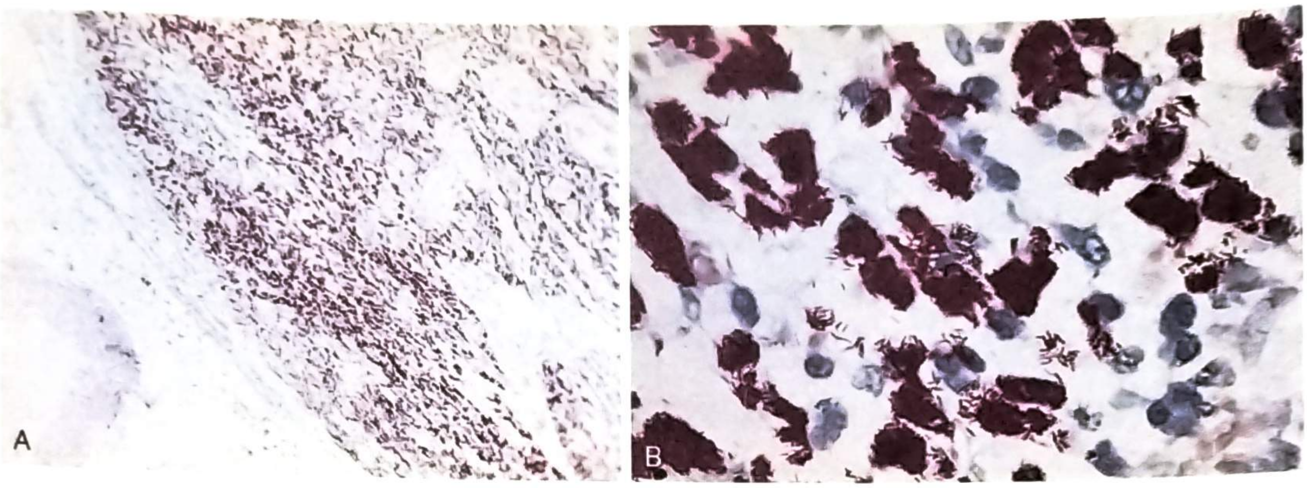
مایکوباکتریوم‌های تند رشد به ندرت عفونت‌های منتشره ایجاد می‌کنند. ترجیحاً، آن‌ها معمولا بیشتر مرتبط با بیماری کـه پس از ورود باکتری‌ها بـه بافت‌های عمیق زیر جلدی توسـط ضربه شدید یا عفونت‌های ناشـی از وسایل پزشکی (Iatrogene Infections) (بـرای مثال عفونت‌های همراه با کتتر درون عروقی، پانسمان زخم آلوده، وسایل مصنوعی مثل دریچه قلب، دیالیز صفاقی و یا برونکوسکوپی) اتفاق می‌افتد، هستند. متاسفانه شیوع عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها با روش‌های تهاجمی‌تری که در بیماران بستری انجام می‌شود در حال افزایش اسـت و همچنین مراقبت پزشکی پیشرفته امیـد به زندگـی را در بیماران دارای نقص سیسـتم ایمنی طولانی می‌کند. عفونت‌های فرصت طلب در بیماران دارای سیستم ایمنی طبیعی، معمولی می‌باشند (مورد بالینی ۳-۱۹).

بر خلاف مایکوباکتریوم‌های کند رشـد، گونه‌های تند رشد نسـبت به بیشـتر عوامل ضد مایکوباکتریومی شایع مورد اسـتفاده مقاوم هستند اما نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی از قبیل کلاریترمایسین، ایمی‌پنم، آمیکاسین، سفوکسیتین و سولفانامیدها حساس می‌باشـند. فعالیت اختصاصی این عوامل باید با تسـت‌های آزمایشـگاهی مشخص شود. از آنجایی که عفونت‌های ناشی از این مایکوباکتریوم‌ها عموما منحصر به پوسـت یا همراه با وسـایل مصنوعی می‌باشند برداشت قسمت درگیرشده به وسیله جراحی یا خارج کردن وسیله مصنوعی نیز ضروری است.

نوکاردیا

فیزیولوژی و ساختار

نوکاردیاها باسیل‌های هوازی مطلق (Strict Aerobic) هسـتند که رشته‌های شاخه‌دار را در درون بافت‌ها و کشت تشـکیل می‌دهند. این اشکال رشـته‌ای شبیه هایف‌هایی هسـتند که توسط کپک‌ها ایجاد می‌شـوند و زمانی تصور می‌شـد که *نوکاردیا* یک قارچ می‌باشـد. با این وجود، این ارگانیسم دارای دیواره سلولی گرم مثبت و دیگر ساختارهای سلولی اسـت که از ویژگی‌های باکتری‌ها می‌باشند. بیشتر ایزوله‌ها با رنگ‌آمیزی گرم بصورت ضعیف رنگ می‌شوند و بصورت گرم منفی با دانه‌های گرم مثبت درون سلولی به نظر می‌آیند (شـکل ۹-۱۹). این خصوصیت رنگ‌آمیزی به آن دلیل است که نوکاردیاها دارای ساختار دیواره سلولی مشابه با مایکوباکتریوم‌ها به همراه تعدادی اسیدهای چرب شاخه‌دار



شکل ۸-۱۹. بافت متعلق به یک بیمار مبتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی که با *مایکوباکتریوم آویوم* کمپلکس آلوده شده است. تصویربرداری با بزرگنمایی پایین (**A**) و بالا (**B**).

[توبرکلواستئاریک اسید (Tuberculostearic Acid)]، مزو-دی آمینوپیمیلیک اسید (meso-DAP)، و اسیدهای مایکولیک (Mycolic Acids)] در دیواره سلولی می‌باشند. طول اسیدهای مایکولیک در نوکاردیا (۵۰ تا ۶۲ اتم کربن) از مایکوباکتریوم‌ها (۷۰ تا ۹۰ اتم کربن) کوتاه‌تر است. این اختلاف ممکن است توضیح دهد که چرا با وجودی که هر دو جنس اسید-فاست هستند، نوکاردیا به عنوان **اسید فاست ضعیف (Weakly Acid-fast)** شناخته می‌شود و به همین علت باید از یک محلول رنگ بر ضعیف از اسید هیدروکلریک برای نشان دادن خاصیت اسید-فاستی نوکاردیا استفاده شود (شکل ۱۰-۱۹). این خاصیت اسید-فاستی همچنین یک خصوصیت مفیدی برای افتراق ارگانیسم‌های *نوکاردیا* از ارگانیسم‌های از نظر مورفولوژی مشابه نظیر *اکتینومایسس* می‌باشد.

گونه‌های نوکاردیا می‌توانند بر روی بیشتر محیط‌های آزمایشگاهی غیر انتخابی مورد استفاده جهت جداسازی باکتری‌ها، مایکوباکتریوم‌ها و قارچ‌ها رشد کنند. در عین حال رشدشان کند است و قبل از این کلونی‌ها روی پلیت‌های کشت قابل مشاهده باشند نیاز به۳ تا ۵ روز انکوباسیون می‌باشد. بنابراین آزمایشگاه باید در نظر داشته باشد که کشت‌ها باید بیش از ۱ تا ۲ روز معمول، انکوبه گردند. کلونی‌ها در ابتدا سفید به نظر می‌رسند اما آنها می‌توانند کاملا متغیر باشند (از ظاهری خشک تا ظاهر مومی و از سفید تا نارنجی می‌تواند متفاوت باشد (شکل ۱۱-۱۹)). هنگامی که کلونی‌ها با میکروسکوپ تشریحی دارای قدرت بزرگنمایی پایین (Dissecting Microscope) بررسی می‌شوند **هایف‌های هوایی** (هایف‌هایی که از سطح کلونی به سمت بالا نمایان می‌شوند) معمولاً قابل مشاهده هستند (شکل ۱۲-۱۹). وجود هایف‌های هوایی (Aerial Hyphae) و **خاصیت اسید- فاستی (Acid-fastness)** برای جنس *نوکاردیا* منحصر بفرد بوده و می‌تواند به عنوان یک تست سریع برای تشیص احتمالی جنس، مورد استفاده قرار گیرد.

طبقه‌بندی تاکسونومیک این جنس با بیشتر ارگانیسم‌هایی که در نوشته‌ها شرح داده شده و هم اکنون معلوم شده که اشتباه تشخیص داده شده اند، به سادگی یک آشفتگی محسوب می‌شود. از نظر تاریخی، این ارگانیسم‌ها بر اساس توانایی آن‌ها در استفاده از کربوهیدرات‌ها و تجزیه انواعی از مواد، همچنین الگوهای حساسیت ضد میکروبی، طبقه‌بندی شده‌اند. ارتباطات طبقه‌بندی شده واقعی در میان اعضای گونه‌ها اخیرا تنها از طریق توالی‌یابی ژن‌ها ارزیابی شده است. در حال حاضر، حدود ۱۰۰ گونه شناسایی شده است که به مراتب بیشتر از آن چیزی است که می‌تواند توسط تست‌های بیوشیمیایی شناسایی گردد. خوشبختانه، بیشتر عفونت‌ها توسط تعداد نسبتا اندکی از گونه‌ها ایجاد می‌شود و شناسایی این گروه از ارگانیسم‌ها در سطح جنس به همراه تست حساسیت آزمایشگاهی برای مدیریت بیشتر بیماران، کافی می‌باشد (جدول ۴-۱۹).

مورد بالینی ۳-۱۹. عفونت‌های مایکوباکتریومی همراه با سالن‌های زیبایی ناخن

در سپتامبر سال ۲۰۰۰، یک پزشک به دپارتمان سلامت کالیفرنیا گزارش چهار بیمار زن که دارای فورنکولزیس در انتهاهای تحتانی بودند، گزارش نمود. هر بیمار با پاپول‌های اریتماتوز کوچک که در طی چندین هفته تبدیل به جوش‌های بزرگتر، حساس تر، متغیر بنفش رنگ شده بودند، مراجعه کرد. کشت‌های باکتری از زخم‌ها منفی بود و بیمار در درمان ضد باکتریایی تجربی ناموفق بود. تمامی بیماران قبل از بوجود آمدن فورنکل به سالن زیبایی مشابه مراجعه کرده بودند. در نتیجه تحقیق روی سالن زیبایی مجموعه ۱۱۰ بیمار با فورنکلوزیس شناخته شدند. *مایکوباکتریوم فورچئیتوم* از زخم‌های ۳۲ بیمار و همچنین از دوش حمام‌هایی که قبل از درمان توسط بیماران مورد استفاده قرار گرفته بود، کشت شد. تراشیدن پاها به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری شناخته شد. درگیری‌های مشابهی در مقالات گزارش شد که خطرهای همراه با آلودگی آب‌ها با مایکوباکتریوم‌های تند رشد، مشکلات تایید این عفونت‌ها توسط کشت‌های باکتریایی روتین که به طور معمول تنها ۱ یا ۲ روز انکوبه می‌شوند و نیاز به درمان آنتی بیوتیکی موثر، را نشان می‌دهد.

بیماریزایی و ایمنی

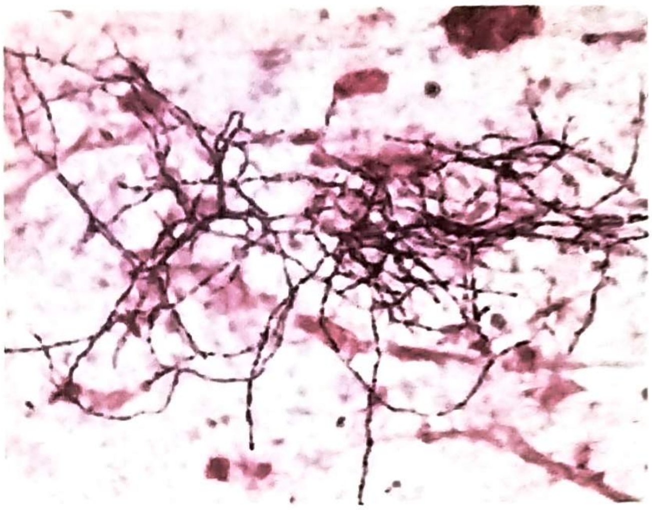
علیرغم این که توکسین‌ها و همولیزین‌ها برای نوکاردیا توصیف شده‌اند، اما نقشی که این فاکتورها در بیماری بازی می‌کنند هنوز مشخص نشده است. این طور به نظر می‌رسد که فاکتور اولیه مرتبط با بیماریزایی، توانایی سویه‌های بیماریزا در **جلوگیری از کشتار فاگوسیتی (phagocytic killing)** می‌باشد. هنگامی که فاگوسیت‌ها با میکروب‌ها تماس پیدا می‌کنند یک انفجار اکسیداتیو همراه با آزاد شدن متابولیت‌های سمی اکسیژن (مانند پراکسید هیدروژن، سوپراکسید) رخ می‌دهد. سویه‌های بیماریزای نوکاردیا با ترشح **کاتالاز (Catalase)** و **سوپر اکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase)** در برابر این متابولیت‌ها محافظت می‌شوند. همچنین سوپر اکسید دیسموتاز مرتبط با سطح از باکتری‌ها محافظت می‌کند. نوکاردیاها همچنین توانایی زنده ماندن و **تکثیر در ماکروفاژها** را دارند. این عمل توسط (۱) جلوگیری از ادغام فاگوزوم-لیزوزوم (به واسطه **فاکتور طنابی**)، (۲) جلوگیری از اسیدی شدن فاگوزوم، و (۳) جلوگیری از کشتار با واسطه اسید فسفاتاز (Acid phosphatase-mediated Killing) به وسیله استفاده متابولیک از آنزیم به عنوان یک منبع کربن، امکان‌پذیر می‌گردد.

اپیدمیولوژی

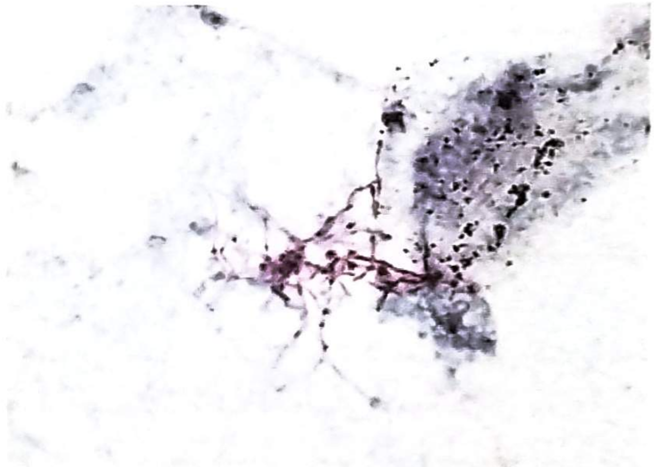
عفونت‌های *نوکاردیا* **اگزوجنوس** هستند (یعنی توسط ارگانیسم‌های که به طور نرمال جزء فلور نرمال انسان نیستند، ایجاد می‌شوند). حضور همه جانبه ارگانیسم در خاک غنی با ماده آلی و تعداد رو به افزایش افراد دارای ضعف سیستم ایمنی موجود در جوامع، منجر به افزایش شدید بیماری ایجاد شونده توسط این ارگانیسم شده است. این افزایش به ویژه در جمعیت‌های پر خطر نظیر بیماران سرپایی که با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) عفونی شده‌اند یا سایر افراد دچار نقص سلول T، بیماران با ایمنی طبیعی دارای برونشیت، امفیزها، آسم، برونشکتازی و پروتئینوزیس آلوئلی و یا کسانی که پیوند مغز استخوان یا یک عضو جامد دریافت کرده اند، در خور توجه است. بیماری برونکوپولموناری پس از کلونیزه شدن اولیه مجرای تنفسی فوقانی در نتیجه استنشاق و سپس آسپیره شدن ترشحات دهانی به داخل لوله‌های هوایی تحتانی گسترش می‌یابد. نوکاردیوز جلدی اولیه پس از ورود اولیه ارگانیسم در اثر ضربه به درون بافت های زیر جلدی گسترش می‌یابد و درگیری پوستی ثانویه به طور تیپیک از یک مکان تنفسی رخ می‌دهد.

بیماری‌های بالینی

بیماری برونکوپولموناری (Bronchopulmonary Disease) ایجاد شده توسط *گونه‌های نوکاردیا* از عفونت‌های ایجاد شده توسط دیگر ارگانیسم‌های چرک زا قابل افتراق نمی‌باشد، اگرچه عفونت‌های ناشی از *نوکاردیا* تمایل به گسترش آهسته دارند و بیماری برونکوپولموناری اولیه ایجاد شونده بوسیله *نوکاردیا* تقریبا همیشه در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی رخ می‌دهد (کادر ۲-۲۲). معمولا علائمی از قبیل سرفه، تنگی نفس و تب وجود دارد، اما تشخیصی نیستند.کاویتیشن و انتشار به درون پرده جنب شایع است. علیرغم این که تصویر بالینی اختصاصی برای



شکل ۹-۱۹. رنگ‌آمیزی گرم گونه‌های نوکاردیا در خلط ترشحی. به شاخه‌های دانه دار نازک توجه کنید.



شکل ۱۰-۱۹. رنگ‌آمیزی اسید فاست از گونه‌های نوکاردیا در خلط ترشحی. برخلاف مایکوباکتریوم‌ها، اعضای جنس نوکاردیا به صورت یک شکل رنگ را نگه نمی‌دارند (اسید فاست نسبی).

نوکاردیا نیست این ارگانیسم‌ها باید در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی، که پنومونی را با وجود حفره تجربه می‌کنند به ویژه در صورتی که شواهدی از انتشار به سیستم عصبی مرکزی(CNS) یا بافت‌های زیر جلدی موجود باشد، در نظر گرفته شود. در صورتی که عفونت *نوکاردیایی* ریوی یا منتشره در فردی فاقد بیماری زمینه‌ای تشخیص داده شود، یک workup کامل ایمنی را شامل می‌شود.

عفونت‌های پوستی (Cutaneous Infections) ممکن است بصورت عفونت‌های اولیه) برای مثال مایستوما، عفونت‌های جلدی لنفاوی، سلولیت و آبسه‌های زیر پوستی (و یا در نتیجه انتشار ثانویه ارگانیسم از یک عفونت ریوی



شکل ۱۱-۱۹. کلونی‌های نارنجی *نوکاردیا*.



شکل ۱۲-۱۹. هایف‌های هوایی *نوکاردیا*.

اولیه باشد. **مایستوما (Mycetoma)** یک عفونت مزمن بدون درد است که عمدتاً در پاها ظاهر می‌شود و بوسیله تورم زیر پوستی موضعی، ترشح چرک و تشکیل مجاری سینوسی چندگانه مشخص می‌شود. بافت‌های همبند زمینه ای، عضله و استخوان می‌تواند درگیر شود، چرک و مجاری سینوسی متعدد تشکیل می‌گردد (زهکشی مجاری سینوسی (Sinus Tracts) معمولاً روی سطح پوست باز می‌شود). ارگانیسم‌های متعددی می‌توانند ایجاد مایستوما کنند اگر چه نوکاردیا برازیلینسیس شایع‌ترین عامل ایجاد کننده در آمریکای شمالی، مرکزی و جنوبی است. **عفونت‌های جلدی لنفاوی (Lymphocutaneous Infections)** می‌توانند بصورت ندول‌های جلدی و بروز زخم‌هایی در طول عروق لنفاوی و درگیری غده لنفاوی ناحیه‌ای تظاهر پیدا کنند. این عفونت‌ها همانند عفونت‌های جلدی ایجاد شونده توسط برخی ازگونه‌های مایکوباکتریوم‌ها و قارچ *اسپوروتریکس شنکه‌ای* می‌باشند. *نوکاردیا* همچنین می‌تواند

جدول ۴-۱۹ . بیماری‌های ناشی از اکتینومایست‌های بیماریزای انتخاب شده

ارگانیسم	بیماری ها	فراوانی
نوکاردیا	بیماری‌های ریوی (برونشیت، پنومونی، آبسه ریوی) عفونت‌های اولیه یا ثانویه (مایستوما، جلدی لنفاوی، سلولیت، آبسه‌های زیر پوستی) عفونت‌های ثانویه CNS (برای مثال مننژیت، آبسه‌های مغز).	شایع
رودوکوکوس	بیماری‌های ریوی (پنومونی، آبسه‌های ریوی) بیماری های منتشر (برای مثال مننژیت، پریکاردیت) عفونت‌های فرصت طلب (برای مثال عفونت‌های زخم، پریتونیت، اندوفتالمیت ناشی از ضربه).	غیر شایع
گوردونه	عفونت‌های فرصت طلب.	نادر
تسوکامورلا	عفونت‌های فرصت طلب	نادر

سبب زخم‌های اولسراتیو مزمن (Chronic Ulcerative Lesions)، آبسه‌های زیر جلدی (Subcutaneous Abscesses) و سلولیت (Cellulitis) شود (شکل ۱۳-۱۹).

در یک سوم از کل بیماران مبتلا به عفونت‌های نوکاردیایی، عفونت به مغز انتشار می‌یابد و معمولا همراه با شکل گیری آبسه‌های مغزی (Brain Abscesses) تکی یا چندتایی می‌باشد. بیماری می‌تواند در ابتدا به صورت مننژیت مزمن ظهور کند (مورد بالینی ۴-۱۹).

تشخیص آزمایشگاهی

چندین نمونه خلط باید از بیماران مبتلا به بیماری ریوی جمع‌آوری شود. به علت اینکه نوکاردیاها معمولا در سرتاسر بافت و مواد آبسه‌ای پخش می‌شوند شناسایی آن‌ها به کمک میکروسکوپ و به دست آوردن آن‌ها در کشت نمونه‌های گرفته شده از بیماران مبتلا به بیماری ریوی، جلدی یا CNS نسبتا آسان است. هایف‌های ظریف نوکاردیا در نسوج باعث می‌شود که آن‌ها همانند ارگانیسم‌های اکتینومایسس باشند. اگرچه برخلاف اکتینومایسس، نوکاردیا معمولا به صورت ضعیف اسید-فاست هستند

کادر ۲-۱۹ . نوکاردیوز: خلاصه‌های بالینی

بیماری برونکوپولمونار: بیماری ریوی بدون درد با ظاهر نکروز و تشکیل آبسه، گسترش به سیستم عصبی مرکزی یا پوست معمول است.

مایستوما: بیماری مزمن، مخرب، پیشرونده، معمولا در اندام‌ها، توسط گرانولوماتوز چرکی، فیبروز و نکروز پیشرونده و شکل گیری مجرای سینوسی تشخیص داده می‌شود.

بیماری جلدی لنفاوی: عفونت اولیه یا ثانویه که به قسمت جلدی انتشار یافته و با تشکیل گرانولوما مزمن و ندول‌های زیر پوستی اریتروماتوز که همراه با شکل گیری زخم می‌باشد، مشخص می‌شود.

سلولیت و آبسه‌های زیر جلدی: تشکیل زخم گرانولوماتوز همراه با اریتمای اطراف اما بدون درگیری یا با حداقل درگیری غدد لنفاوی.

آبسه‌ها ی مغزی: عفونت مزمن همراه با تب، سردرد و اختلالات عصبی موضعی مرتبط با محل تشکیل آبسه یا آبسه‌های که بصورت آهسته در حال شکل گیری هستند.

(شکل ۱۰-۱۹ را مشاهده کنید).

ارگانیسم‌ها روی بیشتر محیط‌های آزمایشگاهی انکوبه شده در اتمسفر ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن رشد می‌کنند، اما حضور این ارگانیسم‌های کند رشد ممکن است توسط باکتری‌های کومانسال سریع‌الرشد پنهان شود. در صورتی که نمونه شدیدا با دیگر باکتری‌ها آلوده شده باشد (برای مثال باکتری‌های دهانی موجود در خلط) باید کشت بر روی محیط‌های انتخابی انجام شود. با محیط مورد استفاده به منظور جداسازی گونه‌های لژیونلا (آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده (Buffered Charcoal Yeast Extract [BCYE] agar)) موفقیت حاصل خواهد شد. علاوه بر این، از این محیط می‌توان برای به دست آوردن هر دو یعنی لژیونلا و نوکاردیا از نمونه‌های ریوی استفاده نمود. نوکاردیا بصورت اتفاقی بر روی محیط‌های مورد استفاده جهت جداسازی مایکوباکتریوم‌ها و قارچ‌ها رشد می‌کند اگرچه این روش نسبت به استفاده از محیط‌های باکتریایی خاص از اطمینان کمتری برخوردار است. حائز اهمیت است که به آزمایشگاه تاکید شود که به نوکاردیوز مشکوک می‌باشیم بنابراین پلیت‌های کشت برای روزهای بیشتری نگهداری می‌شوند.

شناسایی اولیه نوکاردیا پیچیده نیست. اعضای جنس

مورد بالینی ۴-۱۹. نوکاردیوز منتشر

shin و همکارانش، مرد مســن ۶۳ ساله‌ای را توصیف نمودند که به دلیل ســیروز کبدی ناشی از هپاتیت C یک پیوند کبد دریافت نمود. بیمار با داروهای ســرکوب‌کننده ایمنی همانند تاکرولیموس و پریدنیزون به مدت ۴ ماه درمان شد که در هر مورد با تب و درد در ناحیه پایین پا به بیمارستان بازمی‌گشت. علیرغم این که رادیوگرافی ســینه نرمال بود اما اولترا ســوند یک آبسه را در ماهیچه سلئوس نشان داد. در رنگ‌آمیزی گرم انجام‌شــده روی چرک آسپیره‌شده از آبسه‌ها باسیل‌های گرم مثبتــی که به صورت ضعیف رنگ گرم را به خود گرفته بودند مشاهده شدند و نوکاردیا پس از سه روز انکوباسیون رشد نمود. درمان با ایمی پنم آغاز شــد، بیمار ۱۰ روز بعد تشنج نشان داد و دچار فلجی نسبی سمت چپ شــد. مطالعات تصویربرداری مغزی ســه زخم را آشکار ســاخت. درمان با سفتریاکسون و آمیکاسین تغییر یافت. آبســه مغزی و زخم‌ها رفته رفته بهتر شــدند و بیمار پس از ۵۵ روز بســتری بودن در بیمارســتان مرخص شــد. این بیمار تمایل نوکاردیا بــرای عفونی کردن بیماران دارای نقص سیســتم ایمنی و انتشار به مغز همچنین رشــد کند ارگانیسم در کشــت میکروبی و نیاز مربوطه برای درمان طولانی‌مدت را شرح می‌دهد.

می‌تواننــد بصورت اولیه بر اســاس داشــتن باسیل‌های اسید-فاســت رشــته‌ای و هایف‌هــای هوایی روی ســطح کلونی تقسیم‌بندی شــوند. تشخیص قطعی در سطح گونه دشوارتر می‌باشــد، زیرا بیشــتر گونه‌ها نمی‌توانند به طور صحیح توســط تســت‌های بیوشیمیایی شناســایی شوند، اگرچه بســیاری از آزمایشــگاه‌ها به انجام این آزمایش‌ها ادامه می‌دهند. شناسایی صحیح بیشتر گونه‌ها نیاز به آنالیز مولکولی ژن‌های اســید ریبونوکلئیک ریبوزومی (RNA) و ژن‌های Housekeeping (مثلا ژن پروتئین شوک حرارتی (Heat-shock protein gene) دارد. بــه عنوان جایگزین، نوکاردیا و همچنین ســایر باکتری‌هــا و قارچ‌ها را می‌توان به ســرعت و با دقت توســط آنالیز پروتئین و اسپکتومتری جرمی (mass spectromery) در ســطح گونه شناســایی نمود. اگرچه در حال حاضر این روش شناســایی ارگانیسم در آزمایشــگاه‌های تشــخیصی انجام می‌شود و این روش به ســرعت به عنــوان روش انتخابی برای شناســایی این ارگانیسم‌ها می‌باشد.



شکل ۱۳-۱۹. زخم پوستی ایجاد شده به وسیله *نوکاردیا*.

درمان، پیشگیری و کنترل

آنتی‌بیوتیک‌هــای دارای فعالیت علیه نوکاردیا شــامل تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول (TMP-SMX)، آمیکاسین، ایمی‌پنم و سفالوســپورین‌های وســیع‌الطیف (برای مثال، سفتریاکســون و سفوتاکســیم) می‌باشــند. از آنجایی که حساســیت آنتی‌بیوتیکی در بین ایزوله‌ها می‌تواند متفاوت باشد، تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی جهت درمان اختصاصی باید انجام شــود. TMP-SMX می‌تواند بعنوان درمــان تجربی اولیه بــرای عفونت‌های پوســتی در افراد دارای ایمنــی طبیعی بکار برده شــود. درمان آنتی‌بیوتیکی برای عفونت‌های شــدید و عفونت‌های پوستی در بیماران دچار نقص ایمنی باید شامل دو یا سه آنتی‌بیوتیک از قبیل TMP-SMX بعلاوه آمیکاسین برای عفونت‌های تنفسی یا جلدی و TMP-SMX بعلاوه ایمی‌پنم یا یک سفالوسپورین برای عفونت‌های CNS می‌باشــد. از آنجایی که نوکاردیا به آهستگی رشد می‌کند و با عودهای درمانی مرتبط می‌باشد، درمان طولانی‌مدت (تا ۱۲ ماه) توصیه می‌شود. در حالیکه پاسخ بالینی در بیماران با عفونت‌های موضعی مناسب بوده در بیماران دارای نقص سیســتم ایمنی با بیماری منتشره، پیش آگهی ضعیف می‌باشد.

نوکاردیاها در همه جا حاضر هستند، بنابراین جلوگیری از برخورد با آن‌ها غیر ممکن است. بیماری برونکوپولموناری ناشــی از نوکاردیا در افــراد دارای سیســتم ایمنی کارآمد، غیرمتداول است و عفونت‌های جلدی اولیه می‌توانند با مراقبت مناسب از زخم پیشگیری شــوند. در صورتیکه نوکاردیوز در بیماران دارای نقص سیســتم ایمنی مبتلا به بیماری ریوی

حفره‌ای تشخیص افتراقی داده شود و سریعا درمان گردد، عوارض ناشی از بیماری منتشره می‌تواند به حداقل برسد.

سایر باکتری‌های اسیدفاست ضعیف

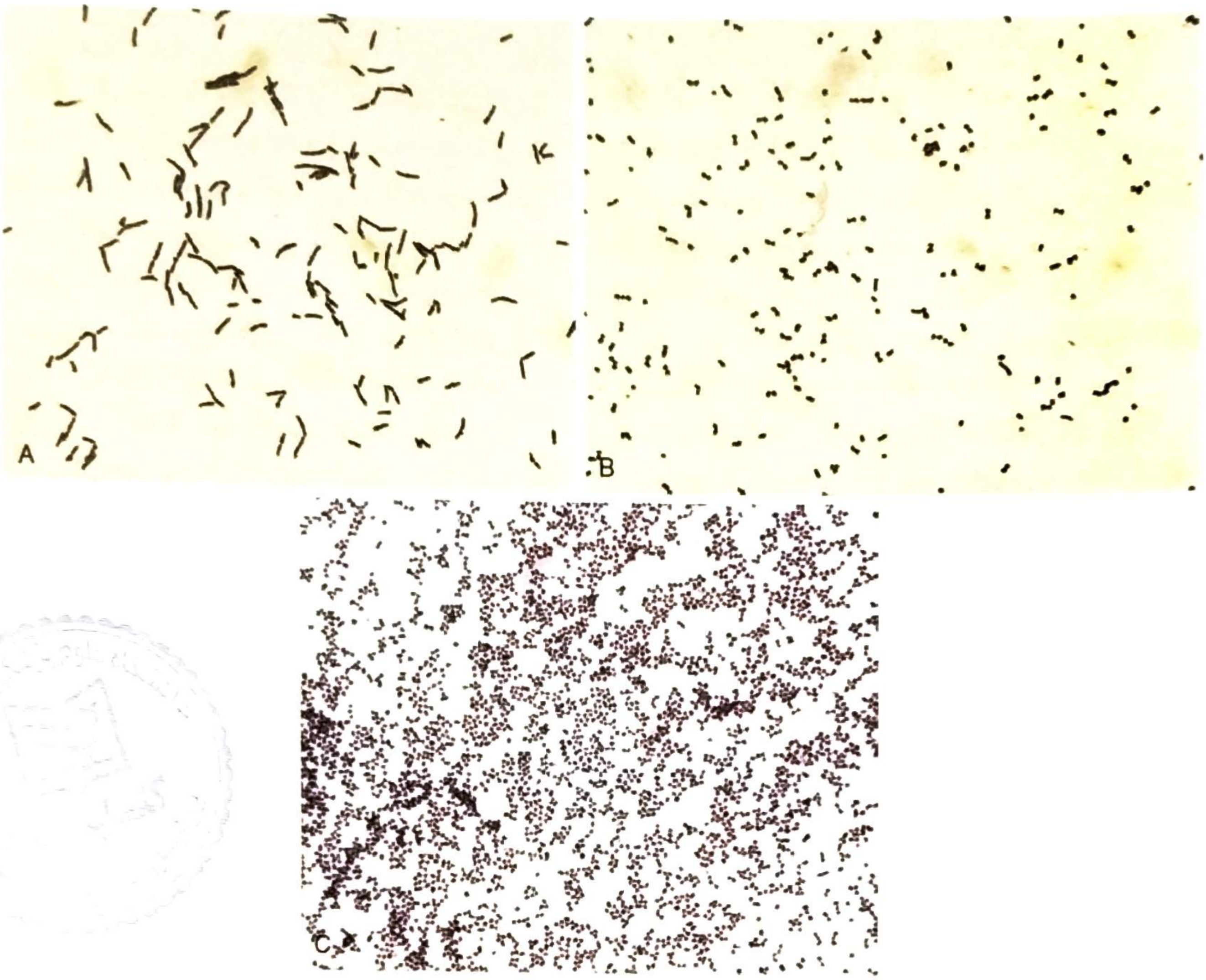
جنس *رودوکوکوس* شامل باکتری گرم مثبت و اسید- فاست ضعیف است که در ابتدا به صورت رشته مانند ظاهر می‌شود و سپس به شکل‌های کوکوئیدی تبدیل گردد (شکل ۴-۱۹). ممکن است شاخه شاخه شدن اولیه وجود داشته باشد، اما اشکال رشته‌ای شاخه دار که عموماً همراه با نوکاردیا دیده می‌شوند، در رودوکوکوس مشاهده نمی‌گردد. از گونه‌هایی که تاکنون شناخته شده‌اند، **رودوکوکوس اکوئی** مهمترین پاتوژن انسانی می‌باشد. در اصل *رودوکوکوس اکوئی* (قبلاً کورینه باکتریوم اکوئی نامیده می‌شد) یک پاتوژن حیوانی بویژه در حیوانات گیاهخوار محسوب می‌شد که گاها بیماری شغلی در میان دامپزشکان و کشاورزان ایجاد می‌کرد. این ارگانیسم به طور فزاینده‌ای به یک **پاتوژن متداول در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی** (مثلاً بیماران مبتلا به HIV و دریافت کنندگان پیوند) تبدیل شده است. جالب این که بیشتر بیماران مبتلا هیچ پیشینه‌ای از تماس با حیوانات گله‌ای و یا برخورد با خاک آلوده با کود حیوانات گیاهخوار را ندارند. افزایش شیوع عفونت‌های انسانی بیشترین ارتباط را با افزایش تعداد بیماران مبتلا به بیماری‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی بویژه سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) و افزایش آگاهی نسبت به ارگانیسم دارد. احتمال دارد بسیاری از ایزوله‌ها قبلا نادیده گرفته شده و یا به اشتباه به عنوان باکتری‌های کورینه فرم بی‌اهمیت شناخته، شده بودند.

رودوکوکوس اکوئی همانند *نوکاردیا* یک ارگانیسم داخل سلولی اختیاری (Facultative Intracellular) است که در ماکروفاژها زنده می‌ماند و موجب التهاب گرانولوماتوز می‌شود که به **تشکیل آبسه (Abscess)** منتهی می‌شود. اگرچه فاکتورهای بیماریزای شناخته شده بیشماری شناسایی شده است، امّا پاتوفیزیولوژی دقیق این عفونت به طور ناقص شناخته شده است. به نظر می‌رسد افرادی که دارای کاهش تولید اینترفرون گاما هستند توانایی پاک کردن باکتری از عفونت‌های ریوی را ندارند.

در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی اغلب به طور معمول بصورت **بیماری ریوی مهاجم** (برای مثال ندول‌های ریوی، تراکم ریوی، آبسه‌های ریوی) و نشانه‌هایی از انتشار از خون به دیگر نقاط بدن (غدد لنفاوی، مننژها، پریکارد و پوست) مشاهده می‌شود. رودوکوکوس معمولاً سبب **عفونت‌های فرصت‌طلب** (مثلاً عفونت‌های پوستی پس از تروما، پریتونیت در بیماران تحت دیالیز بلند مدت و اندوفتالمیت ناشی از ضربه) در بیماران دارای سیستم ایمنی طبیعی می‌گردد.

رودوکوکوس روی محیط‌های غیر انتخابی انکوبه شده در شرایط هوازی، رشد می‌کند، اما پیگمان صورتی-سالمون (Salmon-pink Pigment) اختصاصی ممکن است حداقل طی ۴ روز قابل مشاهده نباشد. کلونی‌ها معمولا **موکوئیدی (Mucoid)** هستند اگر چه اشکال خشک نیز ممکن است دیده شوند. ارگانیسم‌ها می‌توانند بصورت اولیه توسط رشد آهسته خود، مورفولوژی ماکروسکوپی و میکروسکوپی و توانایی نگه داشتن رنگ **اسید-فاست** بصورت ضعیف (خاصیت اسید- فاستی عمدتاً هنگامی که باکتری روی محیط‌های مایکوباکتریومی رشد می‌کند، مشاهده می‌شود) شناسایی شوند. شناسایی قطعی در سطح گونه‌ها مشکل‌ساز است چرا که ارگانیسم‌ها نسبتا غیر فعال هستند و بنابراین تست‌های بیوشیمیایی مفید نمی‌باشند. همانند *نوکاردیا*، شناسایی صحیح در سطح گونه نیاز به توالی‌یابی ژن و یا تعیین پروفایل پروتئین به وسیله اسپکترومتری جرمی می‌باشد.

عفونت‌های ناشی از *رودوکوکوس* به سختی درمان می‌شوند. اگرچه در تست‌های انجام شده در محیط آزمایشگاه و تست‌های صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی ترکیبات خاصی از داروها موثر می‌باشند، امّا تنها موفقیت‌های محدودی در درمان عفونت‌های انسانی بویژه در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با تعداد سلول CD4 پایین (۵۰ درصد مرگ و میر) در مقایسه با بیماران دارای ایمنی کارآمد (۲۰ درصد مرگ و میر) مشاهده شده است. توصیه کنونی برای درمان عفونت‌های موضعی در بیماران دارای ایمنی کارآمد استفاده از یک ماکرولید وسیع‌الطیف (برای مثال، آزیترومایسین، کلاریترومایسین) یا فلوروکینولون (برای مثال، لووفلوکساسین) می‌باشد. عفونت‌های منتشره و عفونت‌ها در بیماران دارای ضعف



شکل ۱۴-۱۹. رودوکوکوس. A، رنگ‌آمیزی گرم پس از رشد در آبگوشت مغذی پس از ۴ ساعت. B، رنگ‌آمیزی گرم پس از رشد در آبگوشت مغذی پس از ۱۸ ساعت. C، رنگ‌آمیزی اسید–فاست ارگانیسم‌های رشد کرده بر روی محیط میدل بروک آگار مایکوباکتریومی پس از ۲ روز (به سلول‌های اسید–فاست قرمز رنگ توجه کنید).

سیستم ایمنی می‌بایست با ترکیبی از دو آنتی‌بیوتیک یا بیشتر که شامل حداقل یک آنتی‌بیوتیک بسیار نفوذکننده به درون ماکروفاژها باشد (برای مثال آمینوگلیکوزیدها، ونکومایسین، ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، ریفامپین) کنترل شوند. پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها نباید مورد استفاده قرار گیرند چرا که مقاومت نسبت به این عوامل در رودوکوکوس متداول است و تاثیر هر نوع آنتی‌بیوتیک باید توسط تست در محیط آزمایشگاه تایید شود.

گوردونه و **تسوکامورلا** (Tsukamurella) قبلاً با رودوکوکوس طبقه‌بندی می‌شدند زیرا آن‌ها از نظر مورفولوژی شبیه به هم بوده، دارای مایکولیک اسید هستند و به **طور نسبی اسید فاست** می‌باشند. ارگانیسم‌ها در خاک وجود دارند و پاتوژن‌های فرصت طلب نادر در انسان‌ها می‌باشند. **گوردونه** با عفونت‌های ریوی و پوستی و همچنین عفونت‌های بیمارستانی ناشی از کتترهای داخل عروقی آلوده همراه می‌باشد. *تسوکامورلا* با عفونت‌های کتتر مرتبط می‌باشد. اهمیت جداسازی هر ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی باید به دقت ارزیابی گردد.

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک مرد ۳۵ ساله با تاریخچه‌ای از استفاده داروی داخل رگی وارد کلینیک سلامت شد و از سرفه‌های مداوم و خشک، تب، بیقراری و آنوروکسی شکایت داشت. وی طی ۴ هفته، ۱۵ پوند وزن کم کرد و تعرق و لرز را تجربه کرد. رادیوگراف قفسه سینه در سراسر محدوده ریوی اینفیلتراسیون لکه‌ای را نشان داد. از آن جایی که بیمار سرفه‌های غیرترشحی داشت، خلط تحریک شده و برای باکتری‌ها، قارچ‌ها و کشت‌های مایکوباکتریومی و همچنین *پنوموسیستیس* ارسال شد. کشت‌های خون و آزمایش‌های سرولوژیک برای عفونت HIV انجام گرفت. مشخص شد که بیمار HIV مثبت است. نتیجه تمام کشت‌ها پس از ۲ روز انکوباسیون منفی بود. در عین حال، کشت‌ها از نظر *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* پس از یک هفته دیگر از انکوباسیون مثبت بودند.

۱. چه چیزی درباره دیواره سلولی مایکوباکتری منحصر به فرد است؟ و چه تاثیرات بیولوژیکی می‌تواند به ساختار دیواره سلولی کمک کند؟

۲. چرا مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در بیماران مبتلا به عفونت HIV بیماریزاتر از بیماران غیر مبتلا به HIV است؟

۳. دو نمود آزمایشگاهی عفونت مایکوباکتریوم لپره چیست؟ چگونه آزمایش‌های تشخیص برای این دو تفاوت قائل است؟

۴. چرا عفونت‌های مایکوباکتریومی باید با داروهای چندگانه برای مدت ۶ ماه یا بیشتر درمان شوند؟

پاسخ‌ها

۱. مایکوباکتریوم‌ها از لحاظ اسیدهای مایکولیک با زنجیره طویل در دیواره سلولی (یعنی ۷۰-۹۰ کربن) منحصر بفرد هستند. دیواره سلولی غنی از لیپید منحصربفرد ارگانیسم باعث خاصیت اسیدفاستی و مقاومت به دترجنت‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریایی شایع و بسیاری از روشهای ضدعفونی می‌شود.

۲. در یک میزبان نرمال، تکثیر مایکوباکتریوم‌ها، سلولهای T کمکی (+CD4) و سیتوتوکسیک (+CD8) را تحریک می‌کند. سلولهای T، IFN-γ و سیتوکین‌های دیگری را آزاد می‌کنند که باعث فعال شدن ماکروفاژها شده و این ماکروفاژها می‌توانند مایکوباکتریوم‌ها فراگرفته و تخریب نمایند. به دلیل اینکه افراد HIV مثبت دچار سرکوب سلولهای +CD4 هستند، پاکسازی مایکوباکتریوم‌ها صورت نمی‌گیرد. از اینرو این بیماران در مقایسه با افراد دارای ایمنی کارآمد، پیشرفت سریع بیماری را دارند.

۳. طیف بیماری بالینی ایجاد شده توسط مایکوباکتریوم لپره از جذام توبرکلوئید تا جذام لپروماتوز متفاوت است. جذام توبرکلوئید یک فرم ملایم از بیماری است که توسط ماکولهای پوستی کم رنگ مشخص می‌شود، باسیل‌های موجود در بافت نسبتاً کم می‌باشند و واکنش ایمنی سلولی قوی است (تست پوستی مثبت). فرم لپروماتوز جذام با آسیب‌های پوستی بدشکل، ندول‌ها، پلاک‌ها، ضخیم شدن درم و درگیری مخاط بینی در ارتباط است. بیماران مبتلا به فرم لپروماتوز یک پاسخ آنتی‌بادی قوی به باسیل‌ها دارند اما ایمنی سلولی آنها ضعیف می‌باشد. به دلیل اینکه ایمنی سلولی عامل پاکسازی باسیل‌ها است، این نقص با وجود باسیل‌های فراوان در بافتهای عفونی مرتبط می‌باشد.

۴. مایکوباکتریوم‌ها ارگانیسم‌های نسبتاً کندرشدی هستند. از اینرو درمان طولانی‌مدت جهت از بین بردن باکتریها مورد نیاز می‌باشد. تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰۰ باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های بکار برده شده جهت درمان، مقاوم خواهد شد. میزان زیادی از باسیل‌ها معمولاً در یک عفونت وجود دارند، بنابراین اگر یک آنتی‌بیوتیک به تنهایی برای درمان استفاده شود، باسیل‌های مقاوم بسرعت به وجود خواهند آمد. از اینرو، معمولاً آنتی‌بیوتیک‌های متعددی در طی چندین ماه برای درمان بیمار آلوده بکار برده می‌شوند.

فصل ۲۰

نایسریا و جنس‌های وابسته

خانمی ۲۲ ساله با سابقه ۱ روزه از تب بالا، لرز و راش ماکولوپاپولار اریتروماتوز روی سینه، بازوها و پاها به بیمارستان مراجعه کرده بود. او دارای شمارش لوکوسیتی و سرعت رسوبی افزایش یافته بود. کشت‌های خون در زمان پذیرش از او گرفته شده و ۱۰ ساعت بعد با دیپلوکوک گرم منفی، مثبت بود. این بیمار به احتمال فراوان مبتلا به عفونت ناشی از نایسریا گونوره یا نایسریا مننژیتیدیس است زیرا باکتری‌های گرم منفی دیگری شبیه اینها نخواهد بود. تست‌های تکمیلی برای تعیین اینکه کدام باکتری مسئول بیماری است مورد نیاز خواهند بود.

۱. *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* مهمترین اعضاء جنس نایسریا می‌باشند. چه چیزی این جنس را از دیگر باکتری‌ها متمایز نموده، و چه خصوصیات رشدی این دوگونه را از دیگر اعضاء این جنس افتراق می‌دهند؟
۲. فاکتورهای بیماریزایی اصلی هر ارگانیسم کدامند؟
۳. چرا برای *نایسریا مننژیتیدیس* واکسن وجود داشته، اما برای نایسریا گونوره وجود ندارد؟ کدام سروگروپ توسط واکسن نایسریا مننژیتیدیس دربرگرفته نمی‌شود و چرا این موضوع مهم است؟

پاسخ‌ها

۱. هیچ یک از دیگر جنس‌های باکتری‌ها، همانند نایسریا ظاهری کوکوباسیل گرم منفی کوچک ندارند. همچنین، اعضاء این جنس اکسیداز مثبت می‌باشند. این ویژگی به همراه مورفولوژی میکروسکوپی، امکان تشخیص احتمالی سریع را فراهم می‌کنند. *گونه‌های غیربیماریزا نایسریا* روی آگار مغذی رشد می‌کنند، در مقابل، *نایسریا مننژیتیدیس* روی آگار مغذی دارای رشد متغیر می‌باشد و *نایسریا گونوره* بر روی این محیط نمی‌تواند رشد نماید. خصوصیات بیوشیمیایی، به ویژه توانایی استفاده از کربوهیدرات‌های خاص از قبیل گلوکز و مالتوز، جهت افتراق این دو گونه استفاده می‌شود.
۲. پیلی، پروتئین‌های P or B و opa اتصال و نفوذ *نایسریا گونوره* را به داخل سلول‌های میزبان واسطه‌گری می‌کنند. LOS گونوککی آزاد شدن فاکتور نکروز دهنده توموری را تحریک می‌کند که سبب ایجاد اغلب علائم مرتبط با بیماری می‌باشد. کپسول *نایسریا مننژیتیدیس* باکتری‌ها را از فاگوسیتوز محافظت می‌کند و به باکتری‌ها اجازه می‌دهد که به درون سلول‌های میزبان وارد شوند و در آنجا تکثیر رخ می‌دهد. بیان اندوتوکسین LOS مسئول تظاهرات بالینی بیماری است.
۳. پلی‌ساکاریدهای کپسولی جهت تولید واکسن *نایسریا مننژیتیدیس* مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما *نایسریا گونوره* فاقد کپسول واقعی است. پروتئین‌های سطحی *نایسریا گونوره* برای تولید واکسن مفید نمی‌باشند. اگرچه واکسن مننگوککی حفاظت موثری را علیه سروتایپ‌های Y، C، A و W135 ایجاد می‌نمایند، اما سروتایپ B ایمونوژن خوبی نبوده و جزئی از واکسن نمی‌باشد. این موضوع مشکل‌زا است زیرا سروتایپ B یکی از سروتایپ‌های شایع مسئول مننژیت و مننگوکوکسمی در آمریکا و اروپا می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

نایسریا گونوره

کلمات کلیدی

دیپلوکوک‌ها، گونوره، آرتریت، اوفتالمیا.

بیولوژی و بیماریزایی

- دیپلوکوک‌های گرم منفی با نیازهای رشد سخت‌گیرانه هستند.
- بهترین رشد را در دمای ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد در محیط مرطوب همراه با Co2 دارد.
- اکسیداز و کاتالاز مثبت بوده و از مصرف اکسیداتیو گلوکز اسید تولید می‌کند.
- سطح خارجی دارای آنتی‌ژن‌های متعددی است شامل: پروتئین پیلی، پروتئین‌های Por، پروتئین‌های Opa، پروتئین‌های Rmp، گیرنده‌های پروتئینی برای ترانسفرین، لاکتوفرین و هموگلوبین؛ لیپواولیگوساکارید، ایمونوگلوبولین پروتئاز، بتالاکتاماز.
- برای خلاصه‌ای از فاکتورهای بیماریزایی به جدول ۲-۲۰ مراجعه کنید.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها میزبان‌های طبیعی هستند.
- ناقل بودن به ویژه در خانم‌ها می‌تواند بدون علامت باشد.
- انتقال عمدتاً از طریق تماس جنسی رخ می‌دهد.
- تقریبا ۵۵۵۶۰۸ مورد در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده گزارش شده است (اعتقاد بر این است که بروز واقعی بیماری حداقل دو برابر این میزان می‌باشد)، ۷۸ میلیون مورد جدید در سراسر جهان تخمین زده می‌شود.
- بیماری اغلب در سیاه پوستان، افراد ۱۵ تا ۲۴ سال، ساکنین جنوب شرقی ایالات متحده، افرادی که دارای شریک‌های جنسی متعدد هستند شایع‌تر است.
- در بیمارانی که دارای نقص‌هایی در اجزاء انتهایی کمپلمان هستند خطر بالاتر بیماری منتشر وجود دارد.

بیماری‌ها

- برای خلاصه‌ای از بیماری‌های بالینی به کادر ۱-۲۰ مراجعه کنید.

تشخیص

- رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های اورترال تنها برای خانم‌های دارای علامت دقیق است.
- کشت حساس و اختصاصی است اما در اغلب آزمایشگاه‌ها با آزمایش‌های تکثیر اسید نوکلئیک جایگزین شده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- سفتریاکسون همراه با آزیترومایسین یا داکسی سایکلین هم‌اکنون درمان انتخابی است، اگرچه مقاومت سطح بالا به سفالوسپورین‌ها مشاهده شده است.
- برای نوزادان پروفیلاکسی با نیترات نقره ۱ درصد انجام می‌شود، اوفتالمیانوناتاروم با سفتریاکسون درمان می‌گردد.
- پیشگیری متشکل از آموزش بیمار، استفاده از کاندوم‌ها یا کشنده‌های اسپرم همراه با نونوکسی نول ۹ (فقط به طور نسبی مؤثر است) و پیگیری شدید شریک‌های جنسی بیماران عفونی می‌باشد.
- واکسن‌های مؤثر در دسترس نیستند.

نایسریا مننژیتیدیس

کلمات کلیدی

دیپلوکوک‌ها، مننژیت، مننگوکوکسمی، پنومونی، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- دیپلوکوک‌های گرم منفی با نیازهای رشد سخت گیرانه است.
- بهترین رشد را در ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در محیط مرطوب دارد.
- اکسیداز و کاتالاز مثبت بوده و از مصرف اکسیداتیو کربوهیدرات‌ها اسید تولید می‌کند.
- آنتی‌ژن‌های سطح خارجی شامل کپسول پلی‌ساکاریدی، پیلی و لیپواولیگوساکاریدها می‌باشند.
- کپسول باکتری‌ها را از فاگوسیتوز با واسطه آنتی‌بادی محافظت می‌کنند.
- گیرنده‌های اختصاصی برای پیلی مننگوکوکی به باکتری امکان کلونیزاسیون در نازوفارنکس و تکثیر را می‌دهد؛ اصلاحات پس از ترجمه پیلی نفوذ به سلول میزبان و گسترش فرد به فرد را افزایش می‌دهد.
- باکتری‌ها می‌توانند در برابر کشتار درون سلولی در عدم حضور ایمنی همورال زنده بمانند.
- اغلب تظاهرات بالینی به واسطه اندوتوکسین هستند.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها میزبان‌های طبیعی می‌باشند.
- گسترش فرد به فرد از طریق آئروسل شدن ترشحات مجرای تنفسی رخ می‌دهد.
- بالاترین میزان بروز بیماری در بچه‌های کمتر از ۱ سال، افراد نگهداری شونده در ارگان‌ها و بیماران دارای نقص‌هایی در اجزاء انتهایی کمپلمان، است.
- بیماری اندمیک و اپیدمیک اغلب توسط سرگروه‌های W135، X، A، B و C و Y ایجاد می‌شود؛ پنومونی اغلب توسط سرگروه‌های Y و W135 ایجاد می‌شود، سروگروه‌های A و W135 مرتبط با بیماری در کشورهای توسعه نیافته هستند.
- بیماری در سراسر جهان و اغلب در

ماه‌های خشک و سرد سال رخ می‌دهد.

بیماری‌ها

- برای خلاصه‌ای از بیماری‌های بالینی به کادر ۱-۲۰ مراجعه کنید.

تشخیص

- رنگ‌آمیزی گرم مایع مغزی نخاعی حساس و اختصاصی است اما برای نمونه‌های خون دارای ارزش محدودی است (ارگانیسم‌های بسیار کمی معمولاً وجود دارند به جز در سپسیس شدید).
- کشت روش تشخیصی قطعی است اما ارگانیسم سخت رشد بوده و وقتی در شرایط سرد و خشک قرار می‌گیرد به سرعت از بین می‌رود.
- تست‌های مورد استفاده برای شناسایی آنتی‌ژن‌های مننگوکوکی غیر حساس و غیر اختصاصی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند دارای ایمنی غیرفعال (در طی ۶ ماه اول) هستند.
- درمان تجربی بیماران مشکوک به مننژیت یا باکتریمی باید با سفتریاکسون آغاز گردد، اگر ایزوله به پنی‌سیلین حساس است درمان را می‌توان به پنی‌سیلین G تغییر داد.
- برای افرادی که با مبتلایان به بیماری در تماس هستند کموپروفیلاکسی با ریفامپین، سیپروفلوکساسین یا سفتریاکسون انجام می‌گردد.
- برای ایمونوپروفیلاکسی، واکسیناسیون کمک کننده کموپروفیلاکسی خواهد بود، واکسیناسیون فقط برای سروگروه‌های A، C، Y و W135 استفاده می‌شود، واکسن مؤثری برای سروگروه B وجود ندارد، واکسیناسیون برای سروگروه A در آفریقا ارائه شده است.

در خانواده نایسریاسیه، سه جنس باکتری از نظر پزشکی با اهمیت هستند: *نایسریا*، *ایکنلا* و *کینگلا* (جدول ۱-۲۰). سایر جنس‌های این خانواده به ندرت در انسان بیماری ایجاد می‌کنند و در این بخش به آن‌ها نمی‌پردازیم. جنس نایسریا شامل ۳۵ گونه می‌باشد، که دو گونه آن یعنی **نایسریا گونوره (Neisseria gonorrhoeae)** و **نایسریا مننژیتیدس (Neisseria meningitidis)** پاتوژن‌های انسانی مطلق هستند. بقیه گونه‌ها معمولا در سطوح مخاطی اوروفارنکس و نازوفارنکس وجود دارند و گاهی نیز در غشاءهای مخاطی آنوژنیتال (مقعدی - تناسلی) کلونیزه می‌شوند. بیماری‌های ناشی از نایسریا گونوره و نایسریا مننژیتیدیس به خوبی شناخته شده‌اند، سایر گونه‌های *نایسریا* خاصیت بیماریزایی کمی داشته و معمولاً عفونت‌های فرصت‌طلب ایجاد می‌کنند (کادر ۱-۲۰). **ایکنلا کورودنس (Eikenella corrodens)** و **کینگلا کینگا (Kingella kingae)** اوروفارنکس انسان را کلونیزه می‌کنند و پاتوژن‌های فرصت طلب نیز می‌باشند.

نایسریا گونوره و نایسریا مننژیتیدیس

عفونت‌های ناشی از *نایسریا گونوره* مخصوصا بیماری سوزاک منتقله از راه جنسی از قرن‌ها پیش شناخته شده است. با وجود درمان‌های آنتی‌بیوتیکی مؤثر، سوزاک هنوز یکی از شایع‌ترین بیماری‌های منتقله از طریق تماس جنسی در ایالات متحده آمریکا است. حضور *نایسریا گونوره* در نمونه بالینی همیشه با اهمیت می‌باشد. در مقابل، سویه‌های نایسریا مننژیتیدیس می‌توانند نازوفارنکس افراد سالم را بدون ایجاد بیماری کلونیزه کنند یا می‌توانند باعث مننژیت اکتسابی از جامعه، سپسیس سریعاً کشنده و ناتوان‌کننده یا برونکوپنومونی شوند. پیشرفت سریع از وضعیت جسمانی سالم به بیماری تهدید کننده زندگی برخلاف واکنش به اکثر پاتوژن‌های دیگر می‌تواند سبب ایجاد ترس و وحشت در جامعه شود.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های *نایسریا* باکتری‌های گرم منفی، هواری،

جدول ۱-۲۰. نایسریاسیه مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
نایسریا (*Neisseria*)	بعد از اینکه اولین بار پزشک آلمانی بنام Albert Neisser، این باکتری را به عنوان عامل سوزاک توصیف نمود، به این نام، نامگذاری گردید.
نایسریا گونوره (*N. gonorrhoeae*)	*gone* به معنای دانه، *rhoia* به معنای جریان (جریان دانه‌ها؛ اشاره به بیماری سوزاک دارد)
نایسریا مننژیتیدیس (*N. meningitidis*)	*meningis* به معنی پرده‌های پوشانده مغز، itis به معنی التهاب (اشاره به التهاب مننژها در مننژیت دارد)
ایکنلا (*Eikenella*)	پس از M.Eiken؛ کسی که اولین بار تایپ گونه را در این جنس نام نهاد، نامگذاری شد.
ایکنلاکورودنس (*E. corrodens*)	*corrodens* یعنی جویدن یا خوردن (اشاره به کلونی‌هایی از این گونه که باعث تجزیه آگار می‌شوند، دارد).
کینگلا (*Kingella*)	پس از باکتریولوژیست آمریکایی به نام Elizabeth king نامگذاری گردید.

معمولا به صورت کوکوئید (دارای ۰/۶ تا ۱ میکرومتر قطر) هستند که به صورت جفت (دیپلوکوک (Diplococci)) آرایش می‌یابند و از سمت مقعر روبروی هم قرار می‌گیرند (شبیه دانه‌های قهوه (Coffee Beans)) (شکل ۱-۲۰). همه گونه‌ها اکسیداز مثبت (Oxidase Positive) هستند و اغلب کاتالاز (Catalase) تولید می‌کنند که این ویژگی همراه با مورفولوژی رنگ آمیزی گرم موجب شناسایی احتمالی سریع ایزوله بالینی می‌گردد. از اکسیداسیون کربوهیدارت‌ها (اما نه تخمیر آن‌ها) اسید تولید می‌شود. و از این خصوصیت به طور تاریخی برای افتراق گونه‌های نایسریا استفاده می‌شده است. هم‌اکنون روش‌های سریع‌تر از قبیل اسپکترومتری جرمی برای شناسایی این باکتری‌ها استفاده می‌شوند.

گونه‌های بیماریزا و غیر بیماریزا *نایسریا* همچنین می‌توانند بر اساس رشد آنها روی بلاداگار و نوترینت آگار افتراق داده شوند. سویه‌های غیر بیماریزا روی هر دو محیط رشد می‌کنند، *نایسریا مننژیتیدیس* روی بلاداگار

کادر ۱-۲۰. نایسریاسیه: خلاصه‌های بالینی

نایسریا گونوره

سوزاک: به وسیله ترشحات چرکی در محل درگیر (مانند مجرای ادراری، سرویکس، اپیدیدیم، پروستات و مقعد) بعد از یک دوره کمون ۲ تا ۵ روزه مشخص می‌شود.

عفونت‌های منتشر: انتشار عفونت از مجرای ادراری ـ تناسلی از طرق خون به پوست و مفاصل صورت میگیرد.

بوسیله راش پوستولار همراه با پایه اریتماتوز و آرتریت چرکی در مفاصل درگیر مشخص می‌شود.

افتالمیانئوناتاروم: عفونت چرکی چشم که در هنگام تولد نوزاد کسب می‌شود.

نایسریا مننژیتیدیس

مننژیت: التهاب چرکی مننژها که با سردرد، علایم مننژیت و تب ارتباط دارد. میزان مرگ و میر بالا می‌باشد، مگر اینکه سریعا با آنتی‌بیوتیک‌های مناسب درمان شود.

مننگوکوکسمی: عفونت منتشره بوده که به وسیله ترومبوز عروق خونی کوچک و درگیری چند ارگانی مشخص می‌شود. ضایعات پوستی کوچک و پتشیال، بهم پیوند یافته و ضایعات هموراژیک بزرگتری به وجود می‌آورند.

پنومونی: حالت ملایم‌تر از بیماری مننگوکوکی است که به وسیلهٔ برونکوپنومونی در افراد دارای بیماری ریوی زمینه‌ای مشخص می‌شود.

ایکنلا کورودنس

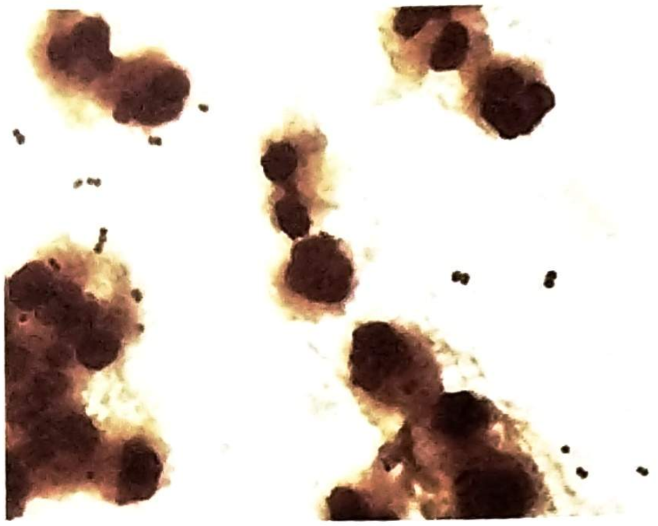
زخم‌های گاز گرفتگی انسان: این عفونت‌ها با تروماهایی (مانند گاز گرفتن، صدمات حاصل از مشت خوردن) که سبب ورود باکتری از دهان به بافت‌های عمیق می‌شوند، ارتباط دارد.

اندوکاردیت تحت حاد: عفونت اندوکاردیوم قلب که به وسیله شروع تدریجی از تب با درجه پایین، تعریق شبانه و لرز مشخص می‌شود

کینگلا کینگا

اندوکاردیت تحت حاد: همانند ایکنلا کورودنس.

رشد می‌نماید و رشد متغیری بر روی نوترینت آگار دارد و *نایسریا گونوره* نمی‌تواند بر روی این محیط‌ها رشد نماید. تمام سویه‌های نایسریا گونوره جهت رشد به سیستین (Cystine) و یک منبع انرژی (مانند گلوکز، پیروات و لاکتات) نیاز دارند و بسیاری سویه‌ها نیز به محیط‌های غنی شده با اسیدهای آمینه، پورین‌ها، پیریمیدین‌ها و ویتامین‌ها نیاز دارند. برای خنثی سازی اثر سمی اسیدهای چرب، به



شکل ۱-۲۰. *نایسریا مننژیتیدیس* در مایع مغزی نخاعی. به نحوه قرارگیری و آرایش کوکسی‌های دوتایی که از پهلو به طور فشرده بهم چسبیده‌اند که از مشخصه این جنس است توجه کنید.

محیط‌ها نشاسته محلول (Soluble Starch) اضافه می‌شود. بنابراین *نایسریا گونوره* تنها بر روی **شکلات آگار** غنی شده و سایر محیط‌های حاوی مکمل، رشد می‌کند. دمای رشد اپتیمم این باکتری، **دمای ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد** است و این باکتری‌ها در دماهای پایین‌تر به طور ضعیف زنده می‌مانند. یک هوای مرطوب حاوی **۵ دی اکسید کربن** برای رشد *نایسریا گونوره* مورد نیاز بوده یا باعث افزایش رشد می‌گردد. این خصوصیات رشد دارای اهمیت عملی است به این معنی که نایسریا جداسازی نخواهد شد مگر اینکه نمونه روی محیط‌های غنی شده مناسب کشت داده شود. اگرچه ماهیت پرنیاز این ارگانیسم، جداسازی آن را از نمونه‌ها بالینی مشکل می‌سازد با این وجود، این ارگانیسم به راحتی از طریق تماس جنسی از شخصی به شخص دیگر منتقل می‌شود.

ساختار دیواره سلولی *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* تیپیک باکتری‌های گرم منفی است. لایه پپتیدوگلیکان نازک بین غشاء سیتوپلاسمی و غشاء خارجی قرار گرفته است. فاکتور اصلی بیماریزایی برای *نایسریا مننژیتیدیس*، کپسول پلی‌ساکاریدی است. اگرچه سطح خارجی نایسریا گونوره با کپسول کربوهیدارتی حقیقی پوشیده نشده است، اما سطح سلول نایسریا گونوره دارای بار **منفی شبیه کپسول (Capsule-like Negative Charge)** می‌باشد. تفاوت‌های آنتی ژنی در کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) *نایسریا مننژیتیدیس*، اساس گروه بندی سرولوژیک این باکتری‌ها در محیط آزمایشگاه بوده و نقش عمده‌ای را در تعیین اینکه کدام سویه ایجاد بیماری می‌نماید، بازی می‌کند. در حال حاضر، ۱۳ سروگروه از نایسریا مننژیتیدیس شناسایی شده اند که ۶ سروگروه (A، B، C، X، Y و W135) مرتبط با بیماری اپیدمیک و اندمیک هستند.

سویه‌های بیماریزا و غیر بیماریزا *نایسریا* دارای **پیلی (Pili)** هستند که از غشاء سیتوپلاسمی تا غشاء خارجی امتداد می‌یابد. پیلی واسطه تعدادی از اعمال شامل اتصال به سلول‌های میزبان، انتقال مواد ژنتیکی و حرکت است و نیز به نظر می‌رسد وجود پیلی در *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* برای بیماریزایی با اهمیت باشد. بخشی از آن به دلیل آن است که پیلی اتصال باکتری به سلول‌های اپی‌تلیال فاقد مژه را واسطه‌گری می کند و سبب ایجاد مقاومت به کشتار توسط نوتروفیل‌ها می‌گردد. پیلی‌ها از زیر واحدهای پروتئینی تکراری بنام **پیلین‌ها (Pilins)** تشکیل شده‌اند. پروتئین‌های پیلین در انتهای آمینی، دارای ناحیه حفاظت شده و در انتهای کربوکسیلی نمایان شده، دارای ناحیه بسیار متغیر است. فقدان ایمنی به عفونت مجدد ناشی از *نایسریا گونوره* بخشی به علت تغییرات آنتی ژنی در بین پروتئین‌های پیلین و بخشی به علت تغییرات فازی در بیان پیلین می‌باشد که این فاکتورها تولید واکسن‌های مؤثر بر علیه سوزاک را با مشکلاتی مواجه نموده‌اند.

سایر خانواده‌های عمده از پروتئین‌ها، در غشاء خارجی قرار دارند. **پروتئین‌های پورین (Porin Proteins)**، پروتئین‌های سراسری غشاء خارجی هستند که سوراخ‌ها یا کانال‌هایی را جهت عبور مواد مغذی به داخل سلول و خروج محصولات دفعی از سلول تشکیل می‌دهند. نایسریا گونوره و نایسریا مننژیتیدیس دارای دو ژن پورین یعنی porA و porB هستند. هر دو محصولات ژن یعنی **پروتئین‌های porA** و **porB** در *نایسریا مننژیتیدیس* بیان می‌شوند، اما ژن *PorA* در *نایسریا گونوره* خاموش می‌باشد. بنابراین نه تنها porB مهمترین پروتئین غشاء خارجی در نایسریا گونوره است (تقریبا ۶۰ درصد پروتئین‌های غشاء خارجی گونوکوکی را تشکیل میدهد) بلکه همچنین این پروتئین جهت زنده ماندن *نایسریا گونوره* باید از نظر عملکردی فعال

باشد. چنین به نظر می رسد که هدف منطقی برای واکسن باشـد، با این وجود، porB در دو کلاس آنتی ژنی مشخص یعنی PorB1A و PorB1B، همراه با بسیاری از واریانت‌های مشخص از نظر سـرولوژی، بیان می‌شود. بنابراین، اگرچه پروتئیـن porB در تمام گونوکوک‌ها بیان می‌شـود، اما به علت وجـود میزان زیادی آنتی ژن و نیز تغییرات آنتی ژنی فـراوان این پروتئین، آن را به هـدف ضعیفی جهت تولید واکسن، تبدیل نموده است.

porB جهـت بیماریزایی *نایسـریا گونـوره* با اهمیت می‌باشـد زیرا این پروتئین‌ها می‌توانند با دگرانولاسـیون نوتروفیل‌هـا (یعنی ادغام فاگولیزوزوم که سـبب کشـتن باکتری‌های درون سلولی می‌شود) تداخل نموده و احتمالا باکتری را در برابر پاسـخ التهابـی میزبان محافظت کنند. عـلاوه بر این، porB همراه با سـایر ادهسـین‌ها، تهاجم باکتری را به سلول‌های اپیتلیال تسهیل می‌نماید. در پایان بیان برخی آنتی ژن‌های porB سـبب مقاومت باکتری در برابر کشندگی سرم به واسطه کمپلمان می‌گردد.

پروتئین‌های Opa (پروتئین‌هـای کدورت (Opacity Proteins)) خانـواده‌ای از پروتئین‌های غشـایی هسـتند کـه در اتصال به سـلول‌های اپیتلیال و فاگوسـیتی نقش دارند و برای انتقال سـیگنال از سـلولی به سـلول دیگر (Cell–to–Cell Signaling) مهم هستند. آلل‌های مختلفی از این پروتئین‌ها می‌توانند به وسیله ایزوله‌های منفرد بیان شـوند. *نایسـریا گونوره* که پروتئین Opa (Opa Protein) را بیان می‌کند، هنگام رشـد در کشـت کلونی‌های کدر و غیرشفاف (بیان کننده منشـاء نام آن است) ایجاد می‌کند. کلونی‌های کدر عمدتا از افراد دارای بیماری موضعی (یعنی اندوسرویسـیت، اورتریت، فارنژیت، پروکتیت) جداسـازی می‌شوند و کلونی‌های شفاف عمدتا با بیمای التهاب لگن و عفونت‌های منتشر مرتبط می‌باشند.

سـومین گـروه از پروتئین‌هـای موجود در غشـاء خارجی، پروتئین‌های **Rmp** بسـیار حفاظت شده [Highly Conserved] (پروتئین‌هـای قابل تغییـر در هنگام احیاء (Reduction-modifiable Proteins)) می‌باشـند. ایـن پروتئین‌هـا تولید آنتی‌بادی‌هایـی را تحریک می‌کنند که با فعالیت باکتری‌کشی سـرم علیه نایسریا بیماریزا تداخل می‌کنند.

آهن برای رشـد و متابولیسم *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* ضروری اسـت. این نایسریاهای بیماریزا قادر هسـتند برای آهن با میزبان‌های انسانی خود رقابت کنند و آهن مورد نیاز خود را از طریق اتصال گیرنده‌های سـطح باکتریایی خاص به ترانسـفرین سلول میزبان تأمین کنند. احتمالا دلیل اینکه این باکتری‌ها پاتوژن‌های مطلق انسانی هستند، اختصاصی بودن این اتصال ترانسفرین انسان باشد. وجود این گیرنده در اغلب باکتری‌هایی که سیدروفور تولید می‌کننـد تا آهن را جمـع کنند، کاملا متفاوت می‌باشـد. همچنین گونوکوک‌هـا دارای انواع مختلفی از گیرنده‌های سـطحی دیگر برای سـایر کمپلکس‌های آهن‌دار میزبان شامل لاکتوفرین و هموگلوبین هستند.

یکـی دیگر از آنتی ژن‌های اصلی در دیواره سـلولی، لیپواولیگوسـاکارید (LOS) می‌باشـد. این آنتی‌ژن از لیپید A و یک اولیگوساکارید مرکزی تشکیل شده است اما فاقد پلی سـاکارید آنتی ژن O موجود در لیپوپلی‌ساکارید (LPS) بسـیاری از باسـیل‌های گرم منفی اسـت. بخش لیپید A دارای فعالیت اندوتوکسینی می‌باشد. هر دو *نایسریا گونوره* و *نایسـریا مننژیتیدیس*، در هنگام رشد سریع به طور خود به خودی وزیکول‌های غشـاء خارجی (Outer Membrane Blebs) آزاد می‌کنند. این وزیکول‌ها (Blebs) حاوی LOS و پروتئین‌های سطحی بوده و ممکن است هم سمیت ناشی از اندوتوکسـین را افزایش دهند و هم به وسیله اتصال به آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه پروتئین‌ها، از باکتری‌های در حال تکثیر محافظت نماید.

نایسـریا گونوره و *نایسریا مننژیتیدیس*، ایمنوگلوبولین A1(Ig) پروتـئاز (Immunoglobulin (Ig) A1 Protease) تولید می‌کننـد که IgA1 را در ناحیه لولا می‌شـکند. این عمل باعث ایجاد قطعات Fc و Fab که از نظر ایمونولوژیکی غیرفعالند، می‌گردد. همچنین برخی سـویه‌های *نایسـریا گونوره* بتالاکتامازهـا (β-lactamases) را تولید می‌کنند که می‌توانند پنی‌سیلین را تجزیه کنند.

بیماریزایی و ایمنی

گونوکوک‌ها به سـلول‌های مخاطی اتصال یافته و به داخل سلول‌ها نفوذ کرده و تکثیر می‌یابند و سپس از طریق سـلول‌ها به فضای زیر اپیتلیال یعنی جایی که عفونت بنا

نهاده می‌شـود، وارد می‌شـوند. پروتئین‌های Opa، porB و پیلی موجب اتصال و نفوذ باکتری به داخل سـلول‌های میزبان می‌گردند. LOS گونوکوکی آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی فاکتور نکـروز دهنده توموری آلفا (TNF-α) را تحریـک می‌کند که منجر به ایجاد اکثر علایم مرتبط با بیماری گونوکوکی می‌گردد.

IgG3 غالب‌ترین IgG تولید شـده در پاسخ به عفونت گونوکوکی می‌باشـد. اگرچه پاسـخ آنتی‌بادی علیه PorB ضعیف است، اما آنتی‌بادی‌های سـرم علیه پروتئین Opa، پیلین و LOS به آسانی قابل شناسایی هستند. آنتی‌بادی‌های ایجاد شـده علیه LOS می‌توانند کمپلمان را فعال نمایند و سبب آزادسازی C5a کمپلمان می‌شوند که اثر کموتاکسی بر روی نوتروفیل‌ها دارد، با این وجود، آنتی بادی‌های IgG و IgA1 ترشـحی ایجاد شده علیه پروتئین Rmp می‌توانند این پاسخ آنتی بادی‌های باکتریوسیدال را مهار کنند.

آزمایش‌هـای انجام شـده بر روی کشـت‌های بافت نازوفارنکس نشـان دادند که مننگوکوک‌ها به طور انتخابی به گیرنده‌های اختصاصی بر روی سـلول‌های اسـتوانه‌ای بدون مژه نازوفارنکس قـرار دارند، متصل می‌گردند. وجود کپسول با اتصالات سلول اپی‌تلیال تداخل می‌نماید بنابراین سـنتز قبل از اتصال در جهت کاهشـی تنظیم می‌شود. به دنبال اتصـال، مننگوکوک‌ها می‌تواننـد تکثیر یافته و توده‌هـای بزرگی از باکتری‌های چسـبیده با سـلول‌های میزبان را تشکیل دهند. در عرض چند ساعت بعد از اتصال، پیلی دچار تغییرات پس از ترجمه شـده و منجر به پایداری توده‌ها می‌گردد. این امر باعـث افزایش توانایی باکتری‌ها در نفوذ با سـلول‌های میزبان و نیز آزاد شدن در مسیرهای هوایی گشـته و بنابراین انتشـار فرد به فرد بصورت بالقوه افزایش می‌یابد.

بیمـاری مننگوکوکی در بیماران فاقـد آنتی‌ادی‌های اختصاصی علیه کپسـول سـاکاریدی و سایر آنتی‌ژن‌های باکتریایـی رخ می‌دهد. نوزادان در ابتدا از طریق انتقال غیر فعال آنتی بادی‌های مادری محافظت می‌شـوند. زمانی که نوزادان به سن ۶ ماهگی می‌رسـند، این ایمنی محافظتی کاهش می‌یابد و این یافته با این عقیده که شـیوع بیماری در کودکان زیر ۲ سـال از همه بالاتر است، همخوانی دارد. سیستم ایمنی به وسیله کلونیزاسیون با *نایسریا مننژیتیدیس*

جدول ۲-۲۰. فاکتورهای بیماریزایی نایسریا گونوره

فاکتور بیماریزایی	اثر بیولوژیکی
پیلین (Pilin)	پروتئینی که واسطه اتصال اولیه باکتری به سلول‌های غیر مژک دار انسانی (مانند اپیتلیـوم واژن، لوله تخمـدان و حفره دهانی) می‌باشد. سبب تداخل در کشتن وابسته به نوتروفیل می‌گردد.
پروتئین Por (پروتئین I)	پروتئین پوریـن: از طریـق جلوگیری از ادغـام فاگولیـزوزوم در نوتروفیل‌ها باعث افزایش بقاء داخل سلولی باکتری می‌گردد.
پروتئین Opa (پروتئین II)	پروتئین کدورت: واسـطه اتصال محکم باکتری به سلول‌های یوکاریوت می‌باشد.
پروتئین Rmp (پروتئین III)	پروتئین قابل تغییر هنگام احیاء: سـبب محافظت سـایر آنتی ژن‌های سطحی (پروتئیـن Por، لیپواولیگوسـاکارید) از آنتی بادی‌های باکتری کش می‌شود.
پروتئین اتصال یابنده به ترانسفرین	واسـطه کسـب آهن جهت متابولیسم باکتری می‌باشد.
پروتئین اتصال یابنده به لاکتوفرین	واسـطه کسـب آهن جهت متابولیسم باکتری می‌باشد.
پروتئین اتصال یابنده به هموگلوبولین	واسـطه کسـب آهن جهت متابولیسم باکتری می‌باشد.
LOS	لیپواولیگوسـاکارید: دارای خاصیـت اندوتوکسینی است.
IgA1 پروتئاز	سـبب تخریب IgA1 می‌شود (نقش آن در بیماریزایی نامشخص است.)
بتالاکتاماز	سـبب هیدرولیـز حلقـه بتالاکتام در پنی‌سیلین می‌گردد.

یا سـایر باکتری‌ها با آنتی ژن‌هـای دارای واکنش متقاطع (مانند کلونیزاسـیون با گونه‌های بدون کپسـول *نایسریا*، برخورد با آنتی‌ژن K1 *اشریشیاکلی* (*Escherichia coli* K1 Antigen) که با پلی سـاکارید کپسولی گروه Group B) B Capsular Polysaccharide) واکنش متقاطع نشان می‌دهد) تحریک می‌شود. همچنین فعالیت باکتریوسیدالی به وجود کمپلمان نیاز دارد. تخمین زده می‌شود بیماران دچار کمبود اجزاء C5، C6، C7 یا C8 کمپلمان حدود ۶۰۰۰ بار بیشتر

در خطر کسب بیماری مننگوکوکی می‌باشند. اگرچه ایمنی عمدتا توسط پاسخ ایمنی هومورال ایجاد می‌شود، اما پاسخ لنفوسیتی نسبت به آنتی ژن‌های مننگوکوکی در مبتلایان به بیماری حاد به طور چشمگیری کاهش می‌یابد.

همانند *نایسریا گونوره*، مننگوکوک‌ها به داخل واکوئل‌های فاگوسیتی وارد شده و قادرند از مرگ داخل سلولی فرار کرده و سپس تکثیر یافته و به فضای زیر اپیتلیال مهاجرت نمایند. کپسول پلی ساکاریدی، *نایسریا مننژیتیدیس* را در برابر تخریب فاگوسیتی محافظت می‌کند. آسیب عروقی منتشره مرتبط با عفونت‌های مننگوکوکی (آسیب اندوتلیال، التهاب دیواره‌های عروقی، ترومبوز، انعقاد منتشر درون عروقی [DIC]) غالبا به علت فعالیت اندوتوکسینی ناشی از LOS موجود در غشاء خارجی می‌باشد.

اپیدمیولوژی

سوازک (Gonorhea) به طور طبیعی تنها در انسان اتفاق می‌افتد و هیچ مخزن دیگری برای آن شناسایی نشده است. سوزاک پس از کلامیدیا، شایع‌ترین بیماری منتقله از طریق تماس جنسی در ایالات متحده می‌باشد. میزان عفونت در زنان و مردان مشابه است و شیوع بیماری در سیاه پوستان در مقایسه با آمریکایی‌های هیسپانیک و سفیدپوستان به طور چشمگیری بالاتر است و بالاترین میزان شیوع آن در جنوب شرقی ایالات متحده می‌باشد. اوج بروز بیماری در گروه سنی ۱۵ تا ۲۴ سال است. بروز بیماری از سال ۱۹۷۸ کاهش یافت، اگرچه از سال ۱۹۹۶ سرعت این کاهش بیماری، کم شده است و عفونت‌های گنوکوکی از سال ۲۰۱۰ افزایش پیدا کرده است. در سال ۲۰۱۷، تقریبا ۵۵۵۶۰۸ عفونت جدید در ایالات متحده گزارش شدند و این بالاترین تعداد عفونت‌ها در بیش از ۲۵ سال می‌باشد. با این وجود، حتی این تعداد بالا، کمتر از میزان بروز واقعی بیماری است زیرا تشخیص و گزارش عفونت‌های گونوکوکی به طور کامل انجام نمی‌شود. مقامات بهداشت عمومی معتقدند که عفونت‌های جدید ممکن است دو برابر تعداد گزارش شده باشد. آنچه در آمریکایی‌ها دیده می‌شود در مقایسه با تخمین سال ۲۰۱۲ سازمان بهداشت جهانی که تخمین ۷۸ میلیون مورد جدید گونوره در سراسر جهان را می‌زند، ناچیز است.

نایسریا گونوره عمدتا از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود. زنان در هنگام یک تماس جنسی با مرد آلوده تا ۵۰ درصد احتمال خطر کسب عفونت را دارند، در حالی که این میزان در مردان هنگام تماس جنسی با زن آلوده، ۲۰ درصد می‌باشد. خطر ابتلا به عفونت در اشخاصی که تماس‌های جنسی متعددی با شریک‌های جنسی آلوده دارند، افزایش می‌یابد.

مخزن اصلی گونوکوک‌ها، افراد آلوده بدون علامت می‌باشند. حالت ناقلیت بدون علامت (Asymptomatic Carriage) در زنان بسیار شایعتر از مردان است. حدود نیمی از زنان آلوده، عفونت‌های بدون علامت یا علایم ملایم دارند، در حالی که اغلب مردان در ابتدا علامت دار می‌باشند. در افرادی که درمان نشده‌اند معمولا علایم بالینی در طی چند هفته از بین می‌رود، اما سپس حالت ناقلیت بدون علامت ممکن است ایجاد شود. همچنین مکان عفونت، حالت ناقلیت را مشخص می‌کند مثلا عفونت‌های گلو و رکتوم نسبت به عفونت‌های تناسلی به طور شایعتر بدون علامت هستند.

بیماری اندمیک مننگوکوکی در سراسر جهان رخ میدهد، اما بیماری‌های اپیدمیک در کشورهای در حال توسعه شایع می‌باشد. انتشار اپیدمیک بیماری ناشی از ظهور یک سویه جدید و بیماریزای مننگوکوک در یک جمعیت حساس می‌باشد. بعد از جنگ جهانی دوم، پاندمی‌های بیماری در کشورهای توسعه یافته غیرشایع بوده است. برای مثال در ایالات متحده آمریکا میزان بیماری مننگوکوکی از اواخر سال ۱۹۹۰ در حال کاهش است به طوریکه فقط حدود ۳۷۰ مورد در سال ۲۰۱۶ گزارش شده است. در مقابل، طغیان‌های این بیماری هر ۵ تا ۱۲ سال زیر صحرای آفریقا رخ می‌دهد که میزان حمله می‌تواند به ۱ درصد جمعیت برسد. از میان ۱۳ سروگروه مننگوکوک، تقریبا تمام بیماری‌ها به وسیله سروگروه‌های A ، B ، C ،X ،Y و W135 ایجاد می‌شوند. در اروپا و آمریکا، سروگروه‌های B، C و Y عامل مننژیت (Meningitis) یا مننگوکوکسمی (Meningococcemia) هستند. سروگروه A مسئول ۸۰ تا ۸۵ درصد موارد بیماری در ۲۶ کشور تشکیل‌دهنده کمربند مننژیت زیر صحرای آفریقا است، و W135 مسئول طغیان در حال جریان مننژیت در شیلی است.. سروگروه‌های

Y و W135 شـایع‌ترین سـروگروه‌های مرتبط با پنومونی منگوکوکی (Meningococcal Pneumonia) هستند.

نایسـریا مننژیتیدیس از طریق قطرات تنفسی در بین افرادی که در تماس نزدیک و طولانی با هم هستند از قبیل اعضای یک خانواده که در شرایط خانوادگی یکسانی زندگی می‌کنند و یا در سـربازانی که در پادگان‌های نظامی با هم زندگی می‌کنند، منتقل می‌شود. از آنجایی که دانش آموزان همکلاسـی و کارکنان بیمارستان تماسی نزدیک و طولانی با یکدیگر ندارند، به میزان کمتری در معرض خطر کسـب بیماری هسـتند، مگر اینکه این افـراد در تماس نزدیک با ترشحات تنفسی یک فرد عفونی قرار بگیرند.

انسان‌ها تنها ناقلین طبیعی برای *نایسریا مننژیتیدیس* هستند. مطالعات انجام گرفته بر روی ناقلین بدون علامت *نایسـریا مننژیتیدیس* نشـان دادند که تفـاوت زیادی در شـیوع این بیماری وجود دارد کـه از ۱ تا ۴۰ درصد متغیر می‌باشد. بالاترین میزان حالت ناقلیت دهانی و نازوفارنژیال در بچه‌های دبسـتانی و بالغین جوان مشاهده می‌شود، این نوع ناقلیت در جمعیت‌هایی که وضعیت اقتصادی اجتماعی پایینی دارند نیز بالا اسـت (زیرا در مناطق پرجمعیت انتشار شخص به شـخص روی می‌دهد). حالت ناقلیت بیماری با تغییر فصل تغییر نمی‌کند، اما بیماری در طی ماه‌های سرد و خشک سال بیشترین شیوع را دارد. معمولا حالت ناقلیت به صورت موقتی بوده و با ایجاد آنتی بادی‌های اختصاصی، از بین می‌رود. بیماری اندمیک در کودکان کمتر از ۵ سال (به ویژه نوزادان کمتر از سـن ۶ ماه)، نوجوانان و بالغین جوان، بیشترین شیوع را دارد. افراد دچار نقص سیستم ایمنی، افراد مسن و افرادی که در مکان‌های بسته زندگی می‌کنند (مثلا پادگان‌های نظامی و زندان‌ها) در طی اپیدمی‌ها، مسـتعد کسب عفونت می‌باشند.

بیماری‌های بالینی

نایسریا گونوره

سوزاک (Gonorrhea)

عفونت تناسـلی در مردان عمدتا به مجـرای ادراری (Urethra) محدود می‌شـود. بعـد از یک دوره کمون ۲ تا ۵ روزه، ترشـحات چرکی مجرای ادراری و سـوزش ادرار ایجاد می‌گردد (شکل۲-۲۰). عملاً تمام مردان آلوده دارای علایم حاد می‌باشـند. اگرچه عوارض بیمـاری در مردان بـه ندرت ایجاد می‌شـوند اما اپیدیدیمیت، پروسـتاتیت و آبسـه‌های اطراف مجرای ادراری ممکن است بروز نماید. مکان اولیـه عفونت در زنان گردن رحم (Cervix) اسـت زیرا باکتری‌ها سلول‌های اپیتلیال استوانه‌ای اندوسرویکس را آلوده می‌کنند. ارگانیسـم نمی‌تواند سـلول‌های اپیتلیال سنگفرشـی که در واژن زنان بعد از بلوغ دیده می‌شـود را آلوده نماید. بیماران علامت دار به طور شـایع ترشـحات چرکی واژن، سـوزش ادرار و درد شکم را تجربه می‌کنند. عفونت‌های تناسلی بالا رونده شامل التهاب لوله‌های فالوپ (Salpingitis)، آبسـه‌های لوله‌های فالـوپ - تخمدان و بیمـاری التهابی لگن در ۱۰ تا ۲۰ درصد از زنان مشـاهده می‌شـوند. اگرچه عفونت اولیه در بسـیاری از خانم‌ها فاقد علامت اسـت ولی خطـر PID، بارداری‌هـای اکتوپیک، نابـاروری، آرتریـت مخرب و عفونت‌های منتشـر در آنها افزایش می‌یابد.

گونوکوکسمی

عفونت‌های منتشـر همراه با سپتی سمی و عفونت‌های پوسـت و مفاصل در ۱ تا ۳ درصد از زنان عفونی و با درصد بسـیار کمتری در مردان عفونی اتفاق می‌افتد (مورد بالینی ۱-۲۰). میـزان زیادی از عفونت‌های منتشـر در زنان به علت چندین عفونت بدون علامت درمان نشـده در آن‌ها، ایجاد می‌شـوند. تظاهرات بالینی بیماری منتشر شامل تب، آرترالژی مهاجـر، آرتریت چرکی در مچ دسـت، زانوها و



شـکل ۲-۲۰. ترشـح چرکی مجرای ادراری در فرد مبتلا به اورتریت.

مورد بالینی ۱-۲۰. آرتریت گونوکوکی

آرتریت گونوکوکی یک علامت شـایع عفونت منتشره *نایسریا گونوره* می باشد. Fam و همکارانش شش بیمار مبتلا به این بیماری را شـرح داده است بیمار زیر که دارای علامت تیپیک می باشـد از جمله این بیماران می باشـد. یک دختر ۱۷ ساله با سـابقه تب ۴ روزه، لرز، بی قراری، گلودرد، راش پوستی و پلی آرترالژی در بیمارسـتان پذیرش شد. او عنوان نمود که از نظر جنسی فعال بوده و سابقه ۵ هفته ای از ترشحات واژینال زرد رنـگ فراوان داشـته و تحت درمان قرار نگرفته اسـت. در زمـان مراجعه او دارای لزیون های پوسـتی ماکولوپاپولار اریتماتوز بر روی بـازو، ران و قوزک پا خود بوده و در مفصل متاکارپوفالنگئال، مچ دست، زانو، قوزک پا و مفصل میدتارسال دارای التهاب شدید بوده اسـت. تعداد لوکوسیت ها و سرعت سدیمنتاسیون او افزایش داشت. کشت های سرویکس از نظر *نایسـریا گونوره* مثبت بودند اما نمونه های خون، ترشـحات لزیون های پوستی و مایع مفصلی همه استریل بودند. بیماری به عنوان سوزاک منتشره همراه با پلی آرتریت تشخیص داده شد و با موفقیت با پنی سـیلین G برای مدت ۲ هفته درمان شد. این مورد بالینی محدودیت های کشت را در عفونت های منتشره و ارزش تاریخچه دقیق را شرح می دهد.



شـکل ۳-۲۰. ضایعات پوسـتی در عفونت منتشره گونوکوکی. ضایعات کلاسیک بزرگ همراه با ضایعات نکروتیک و خاکستری مرکزی در یک پایه اریتروماتوز.

پاشنه پا و یک راش پوستولی با پایه اریتماتوز در اندام‌های تحتانی، اما نه در سر و تنه، می‌باشند (شکل ۳-۲۰). *نایسریا*



شـکل ۴-۲۰. افتالمیا نئوناتوروم گونوکوکی. ادم پلک، اریتما و ترشح چرکی مشخص، مشاهده می‌شود. یک اسمیر رنگ آمیزی شده توسط رنگ گرم، تعداد زیادی ارگانیسم و سلول‌های التهابی را آشکار می‌سازد.

گونوره سبب ایجاد آرتریت چرکی (Purulent Arthritis) در بالغین می‌شود.

سایر سندروم‌های نایسـریا گونوره. سایر بیماری‌های مرتبط با *نایسـریا گونوره* شـامل پری هپاتیت [سـندروم فیتز- هوگ-کورتیس (Fitz-Hugh-Curtis Syndrome)]، کونژنکتیویت چرکی (شکل ۴-۲۰) به ویژه در نوزادان آلوده در طی زایمان طبیعی (اوفتالمیـا نئوناتاروم (Ophthalmia Neonatorum))، سـوزاک انورکتال در مردان همجنس باز و فارنژیت می‌باشد.

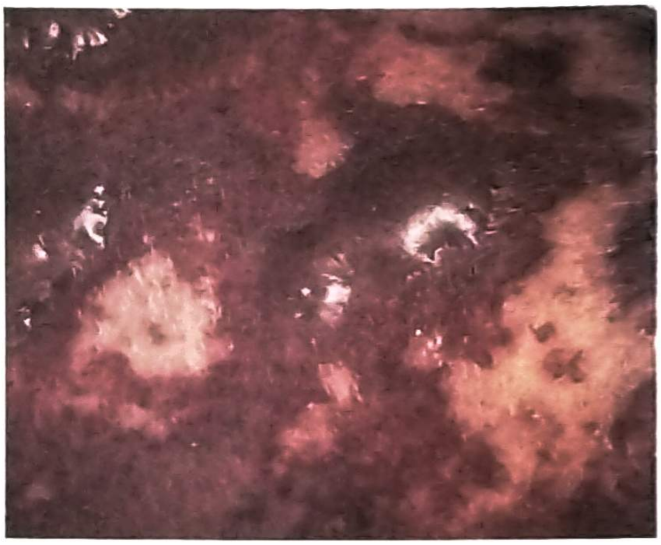
نایسریا مننژیتیدیس

مننژیت. معمولا بیماری به صورت ناگهانی با سـردرد، علایم مننژیت و تب شـروع می‌شود. با این وجود، بسیاری از کودکان خردسال ممکن است تنها علایم غیر اختصاصی مانند تب و اسـتفراغ را داشته باشند. میزان مرگ و میر در افراد درمان نشـده نزدیک ۱۰۰ درصد بوده، اما این میزان در بیمارانی که سریعا با آنتی‌بیوتیک مناسب درمان می‌شوند کمتر از ۱۰ درصد می‌باشد. بروز عوارض عصبی پایین است و شایع‌ترین موارد گزارش شده آن شامل اختلالات شنوایی، ناتوانی‌های ذهنی و آرتریت می‌باشند.

مننگوکوکسـمی. سپتی سـمی (مننگوکوکسمی) با یا بدون مننژیت، یک بیماری تهدید کننده زندگی است (مورد بالینـی ۲-۲۰). ترومبوز عروق خونـی کوچک و گرفتاری چندین ارگان بدن از ویژگی‌های برجسته بالینی این بیماری

مورد بالینی ۲-۲۰. بیماری مننگوکوکی

Gardner مرد ۱۸ ساله از قبل سالمی را شرح می دهد که با شروع تب شدید و سردرد به بخش اورژانس محلی مراجعه نموده است. دمای بدن او بالا رفته (۴۰ درجه سانتی گراد) بود، دارای تاکی کاردی (۱۴۰ پالس در هر دقیقه) و کاهش فشار خون (فشار خون ۷۰/۴۰ میلی متر جیوه) بود. بر روی سینه او پتشی قابل مشاهده بود. اگر چه نتیجه کشت CSF گزارش نشده بود، از کشت های خون بیمار نایسریا مننژیتیدیس جدا شد. علی رغم تجویز سریع آنتی بیوتیک و دیگر اقدامات حمایتی وضعیت بیمار به سرعت بدتر شده و او ۱۲ ساعت پس از ورود به بیمارستان فوت کرد. این بیمار پیشرفت سریع بیماری مننگوککی را حتی در بالغین جوان سالم توصیف می نماید.



شکل ۵-۲۰. ضایعات پوستی در یک بیمار مبتلا به مننگوکوکسمی. به ضایعات پتشی که در حال بهم پیوستن و تشکیل ضایعات هموراژیک هستند، توجه کنید.

می‌باشند. ضایعات پوستی کوچک و پتشیال بر روی تنه و اندام‌های انتهایی بدن شایع بوده و ممکن است منجر به ایجاد ضایعات هموراژیک بزرگتر گردند (شکل ۵-۲۰). انعقاد درون عروقی منتشر (DIC) همراه با شوک و تخریب دو طرفی غدد آدرنال (سندروم واترهوس - فریدریچسن (Waterhouse-Friderichsen Syndrome)) ممکن است به دنبال ایجاد این بیماری، روی دهد. همچنین ممکن است یک سپتی سمی مزمن و ملایم مشاهده شود. باکتریمی ممکن است برای چند روز یا چند هفته پایدار بماند و تنها علایم این عفونت، تب با درجه پایین، آرتریت، ضایعات پتشی در پوست می‌باشد. پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به این شکل از بیماری معمولا عالی می‌باشد.

سایر سندروم‌های نایسریا مننژیتیدیس

سایر عفونت‌های ایجاد شونده توسط *نایسریا مننژیتیدیس* شامل پنومونی، آرتریت و اورتریت (عفونت مجرای ادراری) می‌باشد. پنومونی مننگوکوکی معمولا به دنبال عفونت مجرای تنفسی ایجاد می‌شود. علایم این بیماری شامل سرفه، درد قفسه سینه، رال‌ها (صداهای تنفسی)، تب و لرز می‌باشد. شواهدی مبنی بر وجود فارنژیت در اغلب افراد آلوده وجود دارد. پیش آگهی در مبتلایان به پنومونی مننگوکوکی، خوب می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

رنگ آمیزی گرم در تشخیص عفونت گونوکوکی در مردان مبتلا به اورتریت چرکی، بسیار حساس (حساسیت بیش از ۹۰ درصد) و اختصاصی (اختصاصیت بیش از ۹۸ درصد) است. با این وجود، حساسیت رنگ آمیزی گرم در تشخیص عفونت در مردان فاقد علایم بالینی حدود ۶۰ درصد یا کمتر می‌باشد. همچنین این آزمایش در تشخیص سرویسیت گونوکوکی (Gonococcal Cervicitis) در زنان علامت‌دار یا فاقد علامت تقریبا غیرحساس است، با این وجود هنگامی که یک تکنسین مجرب دیپلوکوک‌های گرم منفی را در درون لوکوسیت‌های پلی مورفونوکلئر مشاهده می‌کند، نتیجه مثبت قابل اعتماد می‌باشد. از اینرو در مردان و زنان فاقد علامت همه رنگ‌آمیزی‌های گرم که نتایج آنها منفی است باید مورد تأیید قرار گیرند.

همچنین رنگ‌آمیزی گرم برای تشخیص اولیه آرتریت چرکی مفید می‌باشد، اما جهت تشخیص *نایسریا گونوره* در مبتلایان به ضایعات پوستی، عفونت‌های آنورکتال و یا فارنژیت، غیرحساس و غیر اختصاصی است. گونه‌های کامنسال *نایسریا* در اوروفارنکس و نیز باکتری‌های موجود در دستگاه گوارشی که از نظر شکل شبیه نایسریا هستند می‌توانند با نایسریا گونوره اشتباه شوند.

نایسریا مننژیتیدیس می‌تواند به آسانی در مایع مغزی نخاعی (CSF) مبتلایان به مننژیت مشاهده شود (شکل ۱-۲۰ را ببینید)، مگر اینکه بیماران قبلا درمان ضد

میکروبی دریافت کرده باشند. در خون اغلب مبتلایان به باکتریمی ناشی از سایر ارگانیسم‌ها، تعداد بسیار اندکی باکتری وجود دارد، بنابراین رنگ آمیزی گرم برای آن‌ها ارزش چندانی ندارد. در مقابل، در خون مبتلایان به بیماری حاد مننگوکوکی معمولا تعداد زیادی ارگانیسم وجود دارد که می‌توان این ارگانیسم‌ها را در لکوسیت‌های خون محیطی رنگ‌آمیزی شده با گرم مشاهده نمود.

شناسایی آنتی ژن

تست تشخیص آنتی ژن جهت شناسایی *نایسریا گونوره* نسبت به کشت و تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک (NAATs)، حساسیت کمتری دارد و بنابراین توصیه نمی‌شوند، مگر اینکه روی نمونه‌های منفی تست‌های تأییدی انجام شوند. در گذشته تست‌های تجاری جهت ردیابی و شناسایی آنتی ژن‌های کپسولی مننگوکوک موجود در CSF، خون و ادرار (جایی که آنتی ژن‌های مننگوکوک ترشح می‌شوند) به طور گسترده‌ای استفاده می‌شدند، اما در سال‌های اخیر انجام نمی‌گیرند زیرا این تست‌ها نسبت به رنگ آمیزی گرم حساسیت کمتری دارند و نیز نتایج کاذب به ویژه با نمونه‌های ادرار می‌تواند روی دهد.

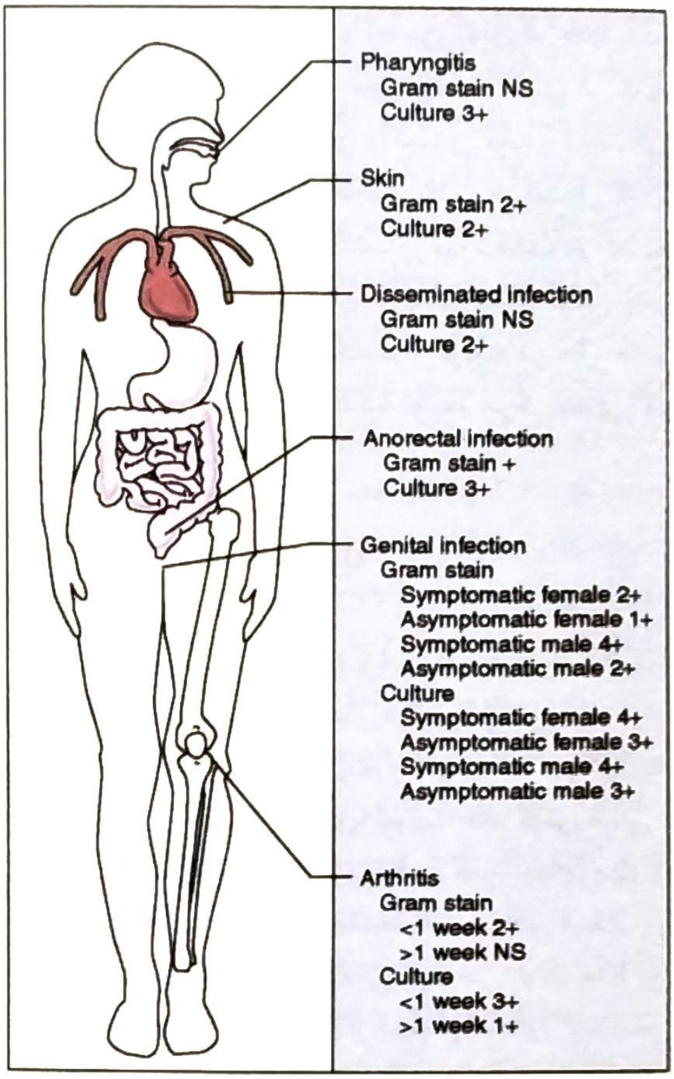
تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک (NAATs) اختصاصی *نایسریا گونوره* برای تشخیص مستقیم باکتری در نمونه‌های بالینی توسعه یافته‌اند. تست‌های استفاده کننده از این آزمایش‌ها، حساس، معمولاً اختصاصی و سریع (نتایج در طی ۱ تا ۲ ساعت حاضر می‌باشند) می‌باشند. در حال حاضر NAATs بسیار سریع (کمتر از ۱۰ دقیقه) در حال توسعه هستند و باید در طی چند سال آینده ارائه شوند. با این اتفاقات به صورت دراماتیک تشخیص و درمان بیماری‌های منتقل شونده از راه جنسی تغییر خواهد کرد. مشکل اولیه NAATs این است که نمی‌توان از آنها جهت بررسی مقاومت دارویی پاتوژن‌های شناسایی شده، استفاده نمود.

کشت

اگر در هنگام جمع‌آوری و پردازش نمونه‌ها دقت کافی اعمال شود، *نایسریا گونوره* را می‌توان به راحتی از نمونه‌های تناسلی جداسازی نمود (شکل ۶-۲۰). از آنجایی که سایر ارگانیسم‌های کومنسال به طور نرمال سطوح مخاطی را کلونیزه می‌کنند، باید تمام نمونه‌های تناسلی، رکتال و گلو در هر دو **محیط‌های غیرانتخابی** (مانند شکلات بلاد آگار) و **محیط‌های انتخابی [Selective Media]** که رشد ارگانیسم‌های آلوده کننده را سرکوب می‌کنند (مانند محیط تایر مارتین تغییر یافته [Modified Thayer-Martin Medium]) تلقیح شوند. برخی سویه‌های گونوکوک به وسیله ونکومایسین (Vancomycin) موجود در اغلب محیط‌های انتخابی مهار می‌شوند، بنابراین باید از یک محیط غیرانتخابی نیز استفاده شود. همچنین رشد ارگانیسم‌ها توسط اسیدهای چرب و فلزات کمیاب موجود در هیدرولیزات‌های پپتون (Peptone Hydrolysates) و آگار موجود در سایر محیط‌های متداول آزمایشگاهی (مانند بلاد آگار، آگار مغذی) مهار می‌شوند. اگر نمونه‌ها خشک شوند، گونوکوک‌ها سریعا از بین می‌روند. بنابراین در هنگام جمع‌آوری نمونه‌ها می‌توان با تلقیح مستقیم نمونه به یک محیط از قبل گرم شده، از خشک و سرد شدن نمونه‌ها جلوگیری کرد.

هنگام نمونه‌گیری، باید اندوسرویکس به طور مناسبی در دسترس باشد تا به میزان کافی نمونه جمع‌آوری شود. اگرچه باکتری‌ها می‌توانند از ترشحات اندوسرویکس موجود در واژن جداسازی شوند اما نمونه واژن برای خانم‌های فاقد علامت کافی نیست. هر چند اندوسرویکس شایع‌ترین مکان عفونت در زنان می‌باشد، اما در زنان بدون علامت و نیز مردان دوجنسی و همجنس باز ممکن است کشت‌های رکتال تنها نمونه‌های مثبت باشند. نتایج کشت خون معمولا تنها در طی هفته اول عفونت در بیماران با عفونت منتشره، از نظر گونوکوک‌ها مثبت می‌باشد. علاوه بر این، جهت جداسازی گونوکوک از نمونه‌های خون به شرایط انتقالی ویژه‌ای نیاز می‌باشد، زیرا افزودنی‌های موجود در محیط‌های کشت خون می‌توانند برای *نایسریا* سمی باشند. اگر نمونه‌ها هنگام بروز آرتریت جمع‌آوری شوند، کشت نمونه‌های تهیه شده از مفاصل آلوده مثبت خواهند



شکل ۶-۲۰. تشخیص آزمایشگاهی نایسریا گونوره، NS، اختصاصی یا حساس نیست.

بود، اما کشت نمونه‌های پوستی معمولا منفی می‌باشند. *نایسریا مننژیتیدیس* معمولا به میزان بالایی در CSF، خون و خلط وجود دارد. اگرچه مننگوکوک توسط فاکتورهای سمی موجود در محیط کشت و فاکتورهای ضد انعقادی موجود در کشت‌های خون مهار می‌شود، اما کشت مننگوکوک نسبت به کشت *نایسریا گونوره*، مشکلات کمتری دارد. هنگام پردازش نمونه‌های خون و CSF باید کاملا مراقب بود زیرا سویه‌های عامل بیماری‌های منتشره، بیماریزاتر بوده و برای کارکنان آزمایشگاه یک خطر بالقوه محسوب می‌شوند.

شناسایی

گونه‌های بیماریزای *نایسریا* به صورت اولیه بر اساس جداسازی دیپلوکوک‌های گرم منفی و اکسیداز مثبت که می‌توانند در شکلات بلاد آگار و محیط‌های انتخابی برای گونه‌های بیماریزای *نایسریا* رشد کنند، شناسایی می‌شوند. تشخیص قطعی به وسیله الگوی اکسیداسیون کربوهیدارت‌ها و سایر تست‌ها از قبیل اسپکترومتری جرمی MALDI، انجام می‌گیرد.

درمان، پیشگیری و کنترل

در گذشته پنی‌سیلین آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان سوزاک بود، با این وجود، امروزه پنی‌سیلین به دلیل آنکه غلظت داروی مورد نیاز برای از بین بردن سویه‌های حساس به طور پیوسته افزایش یافته است و مقاومت گسترده شایع شده است. همچنین مقاومت به تتراسایکلین‌ها و سیپروفلوکساسین، شایع می‌باشد. و آنتی‌بیوتیک دیگری جهت درمان توصیه نشده است. امروزه مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) درمان دو دارویی با سفتریاکسون و آزیترومایسین را پیشنهاد می‌کند. مقاومت به هر یک از این آنتی‌بیوتیک‌ها بصورت جهانی مشاهده شده است با این وجود به صورت ترکیبی هنوز مؤثر باقی مانده‌اند اگرچه مشخص نیست که این دستاورد درمانی تا چه مدت مؤثر خواهد بود.

تلاش‌های عمده جهت کنترل اپیدمی‌های سوزاک شامل آموزش، تشخیص سریع و پیگیری غربالگری تماس‌های جنسی می‌باشد. عفونت‌های مزمن می‌توانند منجر به عقیم شدن فرد شوند. عفونت‌های بدون علامت، مخزن دائمی بیماری بوده و منجر به بروز بالاتر عفونت‌های منتشره میگردند. پیشگیری دارویی (Chemoprophylaxis) با پمادهای چشمی نیترات نقره ۱ درصد، تتراسایکلین ۱ درصد و یا اریترومایسین ۰/۵ درصد به طور معمول برای عفونت‌های چشمی گونوکوک (افتالمیا نئوناتاروم) استفاده می‌شود. با این وجود پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی جهت جلوگیری از ایجاد بیماری تناسلی غیر مؤثر است و پیشنهاد نمی‌شود. با وجودی که علاقه زیادی جهت تولید واکسن مؤثر علیه *نایسریا گونوره* وجود دارد اما هنوز هیچ واکسن مؤثری موجود نمی‌باشد. ایمنی نسبت به عفونت ناشی از *نایسریا گونوره* به طور ضعیفی شناخته شده است. آنتی بادی‌های ایجاد شده بر علیه آنتی ژن‌های

پیلی، پروتئین‌های Por و LOS قابل شناسایی هستند. با این وجود، عفونت‌های مکرر در افراد بی بند و بار از نظر جنسی، شایع است. فقدان ایمنی محافظت کننده تا حدودی به علت تغییرات آنتی ژنی در سویه‌های گونوکوک می‌باشد. مناطق متغیر در انتهای کربوکسیل پروتئین پیلی، نواحی غالب از نظر ایمنولوژیک ملکول هستند. آنتی بادی‌های ایجاد شده بر علیه این نواحی متغیر، سبب محافظت از عفونت مجدد با سویه هومولوگ شود، اما محافظت متقاطع در برابر سویه‌های هترولوگ کامل نمی‌باشد. همچنین این تغییرات آنتی ژنی عدم کارایی واکسن‌های ایجاد شده بر علیه پروتئین‌های پیلین را توجیه می‌کنند.

به طور اولیه برای درمان عفونت‌های *نایسریا منتژیتیدیس* باید سفوتاکسیم یا سفتریاکسون استفاده شود. اگر ارگانیسم نسبت به پنی‌سیلین حساسیت داشت می‌توان درمان را به پنی‌سیلین G تغییر داد. کموپروفیلاکسی برای افراد در معرض تماس عمده با بیماران مبتلا به بیماری مننگوکوکی (افرادی که در معرض مستقیم ترشحات تنفسی بودند یا بیش از ۸ ساعت تماس نزدیک با بیمار داشته‌اند) پیشنهاد می‌شود. امروزه ریفامپین، سیپروفلوکساسین یا سفتریاکسون جهت پروفیلاکسی توصیه می‌شوند.

ریشه‌کنی آنتی‌بیوتیکی مننگوکوک در جمعیتی که ناقل سالم باکتری هستند، غیرموثر می‌باشد، بنابراین تلاش‌ها باید بر روی درمان پیشگیری کننده افراد در معرض تماس با بیماران مبتلا و نیز افزایش سطح ایمنی علیه سروگروپ شایع ایجاد کننده بیماری، متمرکز گردد. هم‌اکنون دو واکسن چهار ظرفیتی (یک واکسن پلی‌ساکاریدی و یک واکسن کونژوگه پلی‌ساکاریدی - پروتئینی) در ایالات متحده مجوز گرفتند که علیه سروگروپ‌های A، C، Y و W135 موثر هستند. واکسن کونژوگه را برای همه افراد بین سنین ۱۱ یا ۱۲ سال توصیه می‌شود و یک دوز یادآور در سن ۱۶ سالگی باید استفاده شود. همچنین سایر بالغین در خطر بالا برای ابتلا به بیماری مننگوکوکی باید با واکسن چهارظرفیتی واکسینه شوند. متأسفانه پلی ساکارید گروه B (Group B Polysaccharide) مننگوکوک، ایمونوژن ضعیفی بوده و از نظر آنتی‌ژنی مرتبط با پلی‌ساکارید موجود در بافت‌های عصبی انسان است. تلاش‌ها برای تولید واکسن‌های پروتئینی گروه B در حال انجام است.

در دسامبر سال ۲۰۱۰ یک واکسن کونژوگر جدید برای سروگروه A مننگوکوک به طور موفقیت‌آمیزی در آفریقا ارائه شد و در مناطقی که این واکسن مورد استفاده قرار گرفت میزان بروز مننژیت کاهش یافت. در سال ۲۰۱۶ واکسن در ۱۶ کشور از ۲۶ کشور مورد هدف در کمربند مننژیت آفریقا با هدف حذف اپیدمی‌های مننگوکوکی ناشی از سروگروه A مورد استفاده قرار گرفت. در حال حاضر اپیدمی‌ها در این کشورها عمدتاً توسط سرگروه‌های C و W ایجاد می‌شوند.

دیگر گونه‌های نایسریا

گونه‌های *نایسریا* مانند *نایسریا سیکا* و *نایسریا موکوزا* به صورت ارگانیسم‌های کامنسال در اوروفارنکس قرار دارند. این ارگانیسم‌ها در ایجاد مننژیت، استئومیلیت، اندوکاردیت، عفونت‌های برونکوپولمونـاری، اوویت حاد گوش میانی و سینوزیت حاد نقش دارند. بروز واقعی عفونت‌های مجرای تنفسی ناشی از این ارگانیسم‌ها نامشخص است، زیرا اغلب نمونه‌ها با ترشحات دهانی آلوده می‌شوند. اما با این وجود، مشاهده تعداد زیادی از دیپلوکوک‌های گرم منفی به همراه سلول‌های التهابی در یک نمونه تنفسی، نقش احتمالی این ارگانیسم‌ها را به عنوان عامل عفونت، تقویت می‌کند. اغلب ایزوله‌های نایسریا سیکا و نایسریا موکوزا نسبت به پنی‌سیلین حساس می‌باشند، اگرچه مقاومت سطح پایین به پنی‌سیلین به علت پروتئین‌های اتصال‌شونده به پنی‌سیلین تغییر یافته (یعنی PBP2) مشاهده شده است.

ایکنلا کورودنس

در اوایل سال ۱۹۶۰، مجموعه‌ای از باسیل‌های گرم منفی، کوچک، سخت رشد و مشکل پسند توسط کارکنان CDC به عنوان اعضاء گروه HB طبقه بندی شدند (HB اولین بار بعد از جداسازی باکتری از فرد بیماری به همین نام، نامیده شد). متعاقبا این ارگانیسم‌ها به زیر گروه HB-1 (هم اکنون به عنوان *ایکنلا کورودنس* نامیده می‌شود)، زیرگروه HB-2 [*اگرگاتی باکتر* (*هموفیلوس*) *آفروفیلوس*]، (فصل ۲۱ را ببینید) و زیرگروه‌های

HB-3، HB-4 [اگرگاتی باکتر (*اکتینوباسیلوس*) *اکتینومایستم کومیتانس*] (فصل ۲۱ را مشاهده کنید) تقسیم‌بندی شدند. این ارگانیسم‌ها علاوه بر داشتن خصوصیات مورفولوژیک مشابه، اوروفارنکس انسان را نیز کلونیزه می‌کنند و در صورت داشتن سابقه بیماری قلبی، می‌توانند اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد ایجاد نمایند.

ایکنلا کورودنس یک باسیل گرم منفی، بیهوازی اختیاری، فاقد اسپور، غیر متحرک (Nonmotile) و با اندازه متوسط (۲ ×۰/۲ میکرومتر) می‌باشد. این باکتری به افتخار Eiken نامگذاری شد. او برای اولین بار این باکتری را شناسایی نمود و مشاهده کرد این باکتری قادر است در محیط آگار ایجاد حفره (Pit) یا فرسایش (Corrode) نماید. *ایکنلا کورودنس* ساکن طبیعی مجرای تنفسی فوقانی انسان بوده، اما به دلیل احتیاجات رشدی پرنیاز، شناسایی آن مشکل است مگر اینکه محیط‌های انتخابی اختصاصی استفاده شود. این باکتری یک پاتوژن فرصت طلب است که در افراد دچار نقص سیستم ایمنی یا افراد دارای بیماری دهانی یا ترومای دهانی می‌تواند ایجاد عفونت‌ها نماید. *ایکنلا کورودنس* بیشتر مواقع از زخم ناشی از گزش انسان (Human Bite) یا صدمات ناشی از مشت خوردن، قابل جداسازی می‌باشد. سایر عفونت‌های ناشی از این باکتری شامل اندوکاردیت، سینوزیت، مننژیت، آبسه‌های مغزی، پنومونی و آبسه‌های ریوی می‌باشد. از آنجایی که منشاء اکثر عفونت‌های ناشی از این باکتری، اوروفارنکس است، در محیط کشت، اغلب مخلوطی از باکتری‌های هوازی و بیهوازی به صورت چند میکروبی وجود دارند.

ایکنلا کورودنس، کند رشد و پرنیاز بوده و جهت رشد به ۵ تا ۱۰ درصد CO_2 نیاز دارد. بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون در بلاد آگار یا شکلات آگار، کلونی‌های کوچک (۰/۵ تا ۱ میلی متر) مشاهده می‌شوند، اما این ارگانیسم بر روی محیط‌های انتخابی برای باسیل‌های گرم منفی، به طور ضعیفی رشد کرده یا اصلا رشد نمی‌کند. ایجاد حفره در محیط آگار یک خصوصیت افتراقی مفید است، اما کمتر از نیمی از ایزوله‌ها ایجاد حفره (Piting) می‌کنند. همچنین ارگانیسم می‌تواند بویی شبیه مواد سفید کننده (Bleachlike Odor) خاص تولید کند. بنابراین اگر باسیل گرم منفی کند رشدی مشاهده شد که در آگار حفره ایجاد نموده و بویی شبیه مواد سفیدکننده تولید می‌نماید شناسایی احتمالی ارگانیسم امکان پذیر می‌باشد. *ایکنلا کورودنس* نسبت به پنی‌سیلین (که خصوصیتی غیرمعمول در باکتریهای گرم منفی می‌باشد)، آمپی سیلین، سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، تتراسایکلین‌ها و فلوروکینولون‌ها حساس است، اما به اگزاسیلین، سفالوسپورین‌های نسل اول، کلیندامایسین، اریترومایسین و آمینوگلیکوزیدها مقاوم می‌باشد. بنابراین *ایکنلا کورودنس* نسبت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور تجربی در درمان عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی انتخاب می‌شوند، مقاوم می‌باشد.

کینگلا کینگا

گونه‌های *کینگلا*، کوکوباسیل‌های گرم منفی و کوچک هستند که از لحاظ مورفولوژی شبیه گونه‌های نایسریا بوده و در اوروفارنکس انسان ساکن می‌باشند. این باکتری‌ها بیهوازی اختیاری بوده، کربوهیدرات‌ها را تخمیر می‌کنند و احتیاجات رشدی پرنیازی دارند. *کینگلا کینگا* شایع‌ترین گونه جداسازی شده است که عمدتا عامل آرتریت سپتیک در کودکان و اندوکاردیت در بیماران در تمام سنین می‌باشد. از آنجایی که ارگانیسم به کندی رشد می‌کند، جهت تشخیص آن در نمونه‌های بالینی، به یک دوره انکوباسیون ۳ روزه یا بیشتر نیاز است. اغلب سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل پنی‌سیلین، تتراسایکلین‌ها، اریترومایسین، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها حساس می‌باشند.

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک معلم زن ۲۲ ساله با سابقه‌ای از دو روز تب و سردرد به اورژانس آورده شد روز پذیرش بیمار در اورژانس، بیمار توان رفتن به مدرسه یا حتی تلفن زدن جهت توضیح وضعیت خود نبود. زمانی که مادرش به آپارتمان دختر بیمارش رفت، او را در داخل بستر پیدا کرد و بسیار متعجب و نگران شد. بیمار به بیمارستان محل انتقال یافت و در راه انتقال، به کما فرو رفت. ضایعات پوستی پورپورایی در روی تنه و بازوی بیمار وجود داشت. آنالیز CSF، وجود $380cell/mm^3$ (٪۹۳ لکوسیت چند هسته‌ای)، غلظت پروتئین 220mg/dl و غلظت گلوکز 32mg/dl را آشکار ساخت. در رنگ آمیزی گرم از CSF تعداد زیادی دیپلوکوک گرم منفی مشاهده شد و همین ارگانیسم‌ها از خون و CSF جداسازی شدند. علیرغم درمان سریع با پنی‌سیلین، بیمار فوت نمود.

۱. محتمل‌ترین عامل این بیماری برق آسا کدام ارگانیسم می‌باشد؟ محتمل‌ترین منبع این ارگانیسم چیست؟
۲. کموپروفیلاکسی باید در چه افرادی صورت گیرد؟ چه معیارهایی برای به کار بردن پیشگیری دارویی مطرح می‌باشد؟
۳. این ارگانیسم عامل چه بیماری‌های دیگری است؟
۴. فاکتورهای بیماریزایی مرتبط با گونه‌های باکتریایی دیگر در این جنس، کدامند؟

پاسخ‌ها

۱. در منتزیت باکتریایی در CSF لوکوسیت‌های فراوان، غلظت بالای پروتئین و سطح پایین گلوکز مشاهده می‌شود. شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده منتزیت در بالغین جوان از قبل سالم، *استرپتوکوکوس پنومونیه* (دیپلوکوک‌های گرم مثبت) و *نایسریا منتزیتیدیس* (دیپلوکوک‌های گرم منفی) می‌باشند. مورفولوژی رنگ‌آمیزی گرم آن با نایسریا منتزیتیدیس متفاوت است.

۲. تماس افراد سالم با بیماران آلوده به *نایسریا منتزیتیدیس* از اتفاقات ترسناک پزشکی است زیرا بیماری به سرعت پیشرفت می‌نماید. کموپروفیلاکسی برای افرادی که در تماس نزدیک با بیمار آلوده هستند، توصیه می‌شود. که باید محدود به تماس‌های خانوادگی، افرادی که چهارچوب زندگی یکسان مشترکی دارند به ویژه بچه‌های جوان، تماس‌های مرکز مهدکودک یا نگهداری بچه و همبازی‌های زیاد بچه‌های جوان، تماس‌های اجتماعی نزدیک که در طی هفته قبل از شروع بیماری با ترشحات دهانی (مثلاً بوسیدن، ظروف غذایی یا مسواک‌های مشترک) رخ داده و پرسنل پزشکی که با بیماران تماس دارند (مثلا تنفس دهان به دهان یا تماس با ترشحات آئروسل شده در طی لوله‌گذاری اندوتراکئال)، باشد. آنتی‌بیوتیک‌هایی که در حال حاضر برای کموپروفیلاکسی پیشنهاد می‌شود شامل ریفامپین، سیپروفلوکساسین (بالغین) یا سفتریاکسون می‌باشند.

۳. دیگر بیماری‌های ناشی از *نایسریا منتزیتیدیس* شامل سپتی سمی اولیه (منگوکوکسمی)، پنومونی، آرتریت، و اورتریت هستند. منگوکوکسمی می‌تواند به سمت کوآگولاسیون درون عروقی منتشر شدید همراه با شوک و تخریب دوطرفه غدد آدرنال (سندروم واترهوس-فریدریچسن) پیشرفت نماید.

۴. جنس *نایسریا* دارای دو پاتوژن به خوبی شناخته شده به نام *نایسریا منتزیتیدیس* و *نایسریا گونوره* و گونه‌های کمتر بیماریزا است. هر دو گونه بیماریزا می‌توانند به سلول‌های میزبان متصل و وارد گردند و در آنجا می‌توانند از کشتار داخل سلولی فرار نموده، تکثیر شوند و سپس به درون فضاهای زیر اپی‌تلیوم مهاجرت نمایند و در آنجا پاسخ التهابی و به دنبال آن تخریب بافتی توسط اندوتوکسین باکتریایی آغاز می‌گردد.

فصل ۲۱

هموفیلوس و باکتری‌های وابسته

پســربچه‌ای ۱۰ ســاله با دوست خود مشــغول انجام مسابقه و پرتاب در بازی بیس بال بود. هنگامی که او توپ را از دســت داد به کناره محوطه زمین بازی دوید تا مجدداً توپ را تصاحب کند. حرکت او ســبب شد که سگی که در آنجا خواب بود بیدار شــده و سپس شروع به صدا دادن کند و پای پسربچه را گاز بگیرد. گاز گرفتن سبب شد که پوست پســربچه آسـیب ببیند. غیر از این او صدمه دیگری ندید. او به نزد دوســت خود برگشــت و به ادامــه بازی و پرتاب تــوپ پرداخت و خیلی از بابــت گاز گرفتن نگران نبود. دو روز بعد زخم ناشــی از گزش اریتروماتوز (قرمز) و دردناک شــده و ترشحات خونابه‌ای وجود داشــت. مادر پسربچه او را بــه کلینیک اورژانس محل برد، در آنجا کشــت‌ها انجام شــد و آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان شروع شدند. دو روز بعد آزمایشگاه گزارش کرد که یک باسیل گرم منفی جدا کرده است و سرانجام به عنوان پاســتورلا مولتوسیدا مورد تأیید قرار گرفت. این ارگانیســم عضوی از خانواده پاستورلاسیه اســت. اعضاء این خانــواده مجموعــه‌ای هتروجنوس از باسیل‌های گرم منفی کوچک هستند.

۱. شایع‌ترین عفونت‌های مرتبط با هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b، اکتینوباسیلوس، اگرگاتی‌باکتر و پاستورلا کدام هستند؟
۲. چرا بیماری هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b در ایالات متحده غیرشایع است؟
۳. چرا تشخیص کپسول پلی‌ساکاریدی (مانند پلی‌ریبیتول فسفات یا PRP) در هموفیلوس آنفلوآنزا ارزش محدودی دارد؟
۴. درمان انتخابی عفونت‌های پاستورلا چیست؟

پاسخ‌ها

۱. هموفیلــوس آنفلوآنزا تیــپ b- منتژیــت (در بیماران غیرایمن)؛ اکتینوباســیلوس- پریودنتیت و عفونت‌های فرصت‌طلب؛ اگرگاتی‌باکتر- اندوکاردیت؛ پاســتورلا- عفونت‌های زخم.
۲. واکسیناســیون با واکســن های کونژوگــه در PRP، محافظت کننده است.
۳. اغلب عفونت‌هــای هموفیلــوس آنفلوآنزا به وســیله ســویه‌های بدون کپســول ایجاد می‌شــوند، بنابراین تشخیص آنتی‌ژن کپسولی غیرمفید است.
۴. پنی‌ســیلین آنتی‌بیوتیکی اســت که به طور سنتی تنها برای باکتری‌های گرم مثبت استفاده می‌شود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

هموفیلوس

کلمات کلیدی

کوکوباسیل‌های کوچک، تیپ b ، PRP، منتژیت، شانکروئید، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- باســیل‌ها یا کوکوباســیل‌های گرم منفی، چندشکلی و کوچک هستند.
- بی‌هوازی‌های اختیاری، تخمیرکننده.
- اغلــب گونه‌ها نیاز بــه فاکتور X و V جهت رشد دارند.
- هموفیلــوس آنفلوآنــزا از نظــر ســرولوژیکی (تیپ‌هــای a تــا f) و بیوشــیمیایی (بیوتیپ‌های I تا VIII) بــه زیرمجموعه‌هایی تقســیم‌بندی می‌شوند.
- هموفیلــوس آنفلوآنزا تیــپ b از نظر بالینی بیماریزاترین است (دارای پلی ریبیتول فســفات [PRP] در کپسول خود است).
- هموفیلــوس از طریــق پیلــی و ســاختارهای غیرپیلی به سلول‌های میزبان متصل می‌شود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

اپیدمیولوژی

- گونه‌های هموفیلوس به طور شایع در انسان‌ها کلونیزه شده‌اند، اگرچه گونه‌های هموفیلوس دارای کپسول به ویژه هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b اعضاء غیر شایع فلورنرمال هستند.
- بیماری ایجاد شونده توسط هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b عمدتاً مشکل کودکان بوده، در جمعیت‌های ایمونیزه شده این مشکل رفع شده است.
- بیماری ناشی از هموفیلوس دوکره‌ای در ایالات متحده غیرشایع است.
- به استثناء هموفیلوس دوکره‌ای که به وسیله تماس جنسی گسترش می‌یابد اغلب عفونت‌های هموفیلوس توسط فلور اوروفارنژیال خود بیمار ایجاد می‌شوند (عفونت‌های درون‌زا).
- بیمارانی که در بالاترین خطر ابتلا به بیماری هستند شامل کسانی می‌باشند که دارای سطوح ناکافی از آنتی‌بادی‌های محافظتی هستند، کسانی که دارای کمپلمان کاهش یافته می‌باشند و افرادی که طحال آنها برداشته شده است.

بیماری‌ها

- برای خلاصه‌ای از بیماری‌ها به جدول ۲-۲۱ مراجعه کنید.

تشخیص

- روش میکروسکوپی تست حساسی برای شناسایی هموفیلوس آنفلوآنزا در مایع مغزی نخاعی، مایع مفصلی، و نمونه‌های سیستم تنفسی تحتانی است اما برای مکان‌های دیگر حساس نمی‌باشد.
- کشت با استفاده از شکلات آگار انجام می‌شود.
- تست‌های آنتی‌ژن برای هموفیلوس آنفلوآنزا b اختصاصی هستند، بنابراین این تست‌ها برای عفونت‌های ناشی از دیگر ارگانیسم‌ها غیرواکنشی هستند (واکنش نمی‌دهند).

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های هموفیلوس با سفالوسپورین‌های طیف وسیع، آموکسی‌سیلین، آزیترومایسین، داکسی‌سایکلین یا فلوروکینولون‌ها درمان می‌شوند، حساسیت به آموکسی‌سیلین باید مورد تأیید قرار گیرد.
- ایمونیزاسیون فعال با واکسن‌های PRP کونژوگه شده از اغلب عفونت‌های ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b جلوگیری می‌نماید.

سه جنس بسیار مهم در خانواده پاستورلاسیه شامل هموفیلوس (Haemophilus)، اگرگاتی باکتر (Aggregatibacter)، و پاستورلا (Pasteurella) می‌باشند (جدول ۱-۲۱) و آنها مسئول طیف وسیعی از بیماری‌ها هستند (کادر ۱-۲۱). اعضاء این خانواده، باسیل‌های گرم منفی، بی‌هوازی اختیاری و کوچک (۰/۲ تا ۰/۳ میکرومتر عرض و ۱ تا ۲ میکرومتر طول) می‌باشند. اکثر این باکتری‌ها سخت رشد بوده که جهت جداسازی آن‌ها به محیط‌های غنی شده نیاز است. اعضاء جنس هموفیلوس به ویژه هموفیلوس آنفلوآنزا شایع‌ترین پاتوژن‌ها در این خانواده هستند. تمرکز عمده این بخش بر روی آنها خواهد بود (جدول ۲-۲۱).

هموفیلوس

هموفیلوس‌ها باسیل‌های گرم منفی، کوچک و گاهی پلئومورف (Pleomorphic) هستند که بر روی غشاهای مخاطی انسان‌ها حضور دارند (شکل ۱-۲۱). هموفیلوس آنفلوانزا شایع ترین گونه مرتبط با بیماری است، اگرچه معرفی واکسن *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، بشدت بروز بیماری را بویژه در جمعیت اطفال، کاهش داده است. هموفیلوس اجیپتیوس (Haemophilus aegyptius)، یک عامل با اهمیت در ایجاد کونژیکتیویت حاد و چرکی است. هموفیلوس دوکرئی (Haemophilus ducreyi)، بعنوان عامل اتیولوژیک بیماری منتقله از راه جنسی یعنی شانکر نرم (Soft Chancre) یا شانکروئید (Chancroid) بخوبی شناخته شده است. سایر اعضای جنس، بطور شایعی از نمونه‌های بالینی جداسازی می‌شوند (برای مثال، هموفیلوس *پارا آنفلوانزا* شایع ترین گونه در دهان می‌باشد) ولی به ندرت پاتوژن بوده و عمدتا مسئول عفونت‌های فرصت طلب هستند.

جدول ۱-۲۱. مهمترین اعضاء پاستورلاسیه

ارگانیسم	ریشه تاریخی
هموفیلوس (*Haemophilus*)	*haemo* به معنی خون، *philos* یعنی دوستدار و علاقه مند (خون دوست، جهت رشد روی محیط های آگار به خون نیاز دارد).
هموفیلوس آنفلوانزا (*H. influenzae*)	در ابتدا معتقد بودند عامل آنفلوانزا است.
هموفیلوس اجیپتیوس (*H. aegyptius*)	*aegyptius* یعنی مصری (اولین بار Robert Koch در سال ۱۸۸۳ این باکتری را از اگزودای حاصل از یک فرد مبتلا به کونژیکتیویت جداسازی نمود).
هموفیلوس دوکرئی (*H. ducreyi*)	بعد از اینکه اولین بار باکتری شناسی بنام Ducrey این ارگانیسم را جداسازی نمود، نامگذاری گردید.
اگرگاتی باکتر (*Aggregatibacter*)	*aggregare* یعنی جمع شدن یا با هم بودن، *bacter* یعنی باسیل‌های باکتریایی (باکتری‌های باسیلی شکل که تجمع می یابند یا تشکیل دسته میدهند).
اگرگاتی باکتر آکتینومایستم کومیتانس (*A. actinomycetemcomitans*)	*comitans* یعنی همراه بودن (یعنی همراه با اکتینومایسس‌ها می‌باشند. ایزوله‌ها غالبا با اکتینومایسس همراه هستند).
اگرگاتی باکتر آفروفیلوس (*A. aphrophilus*)	*aphros* یعنی کف، *philos* یعنی دوستدار (کف دوست).
پاستورلا (*Pasteurella*)	به افتخار لوئیس پاستور نامگذاری گردید.
پاستورلا مولتوسیدا (*P. multocida*)	*multus* به معنی بسیار، *cidus* یعنی کشتن (بسیار کشنده، برای بسیاری از گونه‌های حیوانات بیماریزا می‌باشد).
پاستورلا کنیس (*P. canis*)	*canis* یعنی سگ (اولین بار از دهان سگ‌ها جداسازی شد).

جدول ۲-۲۱. گونه‌های هموفیلوس مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	بیماری اولیه	شیوع
هموفیلوس آنفلوانزا	پنومونی، سینوزیت، اووتیت، مننژیت، اپیگلوتیت، سلولیت، باکتریمی	شایع در تمام جهان، غیرشایع در ایالات متحده آمریکا
هموفیلوس اجیپتیوس	کونژنکتیویت	غیرشایع
هموفیلوس دوکرئی	شانکروئید	غیرشایع در ایالات متحده
هموفیلوس پارا آنفلوانزا	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت‌های فرصت طلب	نادر

فیزیولوژی و ساختار

برای رشد اغلب گونه‌های *هموفیلوس*، به محیط‌های مکمل همراه با یک یا دو فاکتور تحریک کننده رشد شامل (۱) همین (Hemin) (فاکتور X(X Factor) نیز نامیده می‌شود، برای فاکتور ناشناخته)، و (۲) نیکوتین آمید دی نوکلئوتید (NAD) ، فاکتور V (V Factor) نیز نامیده می‌شود، برای ویتامین) نیاز داریم. اگرچه هر دو فاکتور در محیط غنی شده با خون وجود دارند ولی بلاد آگار حاوی خون گوسفند باید به آرامی حرارت ببیند تا مهار کننده‌های فاکتور V تخریب شوند. به همین دلیل، در آزمایشگاه از بلاد آگار حرارت دیده (شکلات آگار) جهت جداسازی *هموفیلوس* در کشت استفاده می‌شود.

ساختمان دیواره سلولی *هموفیلوس* شبیه دیواره سلولی دیگر باسیل‌های گرم منفی است. در دیواره سلولی این باکتری‌ها، لیپوپلی ساکارید با فعالیت اندوتوکسینی وجود داشته و در غشاء خارجی پروتئین‌های اختصاصی سویه

کادر ۱-۲۱. پاستورلاسیه: خلاصه‌های بالینی

هموفیلوس آنفلوانزا

منتژیت: بیماری است که عمدتا در کودکان غیرایمن ایجاد می‌شود، توسط تب، سردرد شدید و علایم سیستمیک مشخص می‌شود.

اپی گلوتیت: بیماری است که عمدتا در کودکان غیر ایمن ایجاد می‌شود. به وسیله فارنژیت اولیه، تب، اشکال در تنفس مشخص می‌شود که به سمت سلولیت و تورم بافت‌های اطراف گلو همراه با انسداد راه‌های هوایی پیشرفت می‌نماید.

پنومونی: التهاب و قوام ریه‌ها عمدتا در سالمندان مبتلا به بیماری ریوی مزمن و زمینه‌ای مشاهده می‌شود. این بیماری به طور تیپیک توسط سویه‌های غیرقابل تیپ بندی ایجاد می‌گردد.

هموفیلوس اجیپتیوس

کونژنکتیویت: التهاب حاد و چرکی ملتحمه (چشم صورتی (Pink Eye)) می‌باشد.

هموفیلوس دوکرئی

شانکروئید: یک بیماری منتقله از طریق جنسی می‌باشد که توسط پاپول نازک همراه با پایه اریتماتوز مشخص می‌شود و به سمت زخم دردناک به همراه لنفادنوپاتی پیشرفت می‌نماید.

اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس

آندوکاردیت: این باکتری عامل اندوکاردیت تحت حاد در مبتلایان به آسیب زمینه‌ای به دریچه قلب می‌باشد.

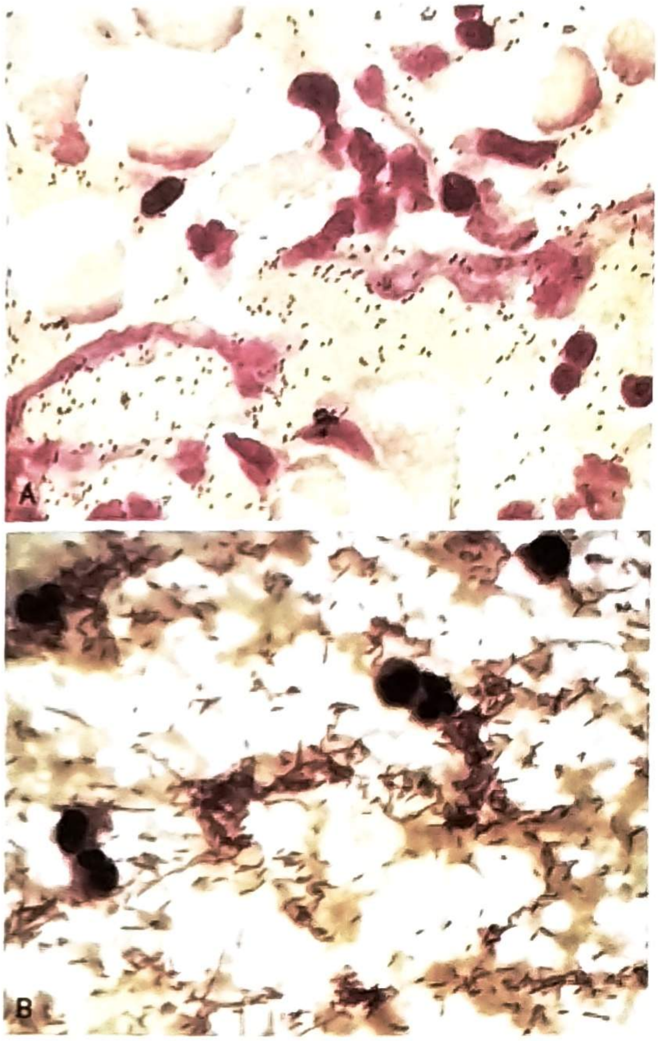
اگرگاتی باکتر آفروفیلوس

آندوکاردیت: همانند اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس.

پاستورلا مولتوسیدا

زخم گاز گرفتگی: شایع ترین تظاهر آن بعد از آلوده شدن زخم حاصل از گاز گرفتگی سگ و گربه می‌باشد، مخصوصاً در گاز گرفتگی گربه، زیرا زخم‌ها عمیق بوده و ضد عفونی آن‌ها مشکل است).

و اختصاصی گونه یافت می‌شوند. آنالیز این پروتئین‌های اختصاصی سویه در تحقیقات اپیدمیولوژیک، مفید می‌باشند. سطح بسیاری از سویه‌های هموفیلوس آنفلوآنزا (ولی نه همه آن‌ها)، بوسیله یک کپسول پلی‌ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) پوشیده شده است و ۶



شکل ۱-۲۱. رنگ آمیزی گرم *هموفیلوس آنفلوانزا*. A، اشکال کوکوباسیلی در بیمار مبتلا به پنومونی مشاهده می‌شود. B، اشکال پلئومورف و باریک در کودک ۱ ساله واکسینه نشده مبتلا به منتژیت شدید در آفریقا و دوز اول آمپی‌سیلین را دریافت کرده است مشاهده می‌شود.

سروتیپ (Serotypes) آنتی ژنی (a تا f) شناسایی شده است. قبل از معرفی واکسن آنفلوانزای تیپ b، این باکتری مسئول بیش از ۹۵ درصد از همه موارد عفونت‌های مهاجم *هموفیلوس آنفلوانزا* بود. بعد از معرفی واکسن، اغلب بیماری‌های ایجاد شده بوسیله این سروتیپ در جمعیت‌های واکسینه شده از بین رفت. امروزه بیش از نیمی از موارد بیماری مهاجم بوسیله سویه‌های فاقد کپسول (غیر قابل تیپ بندی (Nontypeable)) ایجاد می‌شوند. از سال ۲۰۰۰ بروز بیماری ناشی از هموفیلوس سروتیپ b افزایش پیدا نکرده است درحالیکه بیماری ناشی از سایر سروتایپ‌ها یا سویه‌های غیرقابل تیپ‌بندی به آهستگی در ایالات متحده آمریکا افزایش پیدا کرده است.

علاوه بر تشخیص سرولوژیک *هموفیلوس آنفلوانزا*، گونه‌ها به ۸ بیوتیپ (I تا VIII) تقسیم می‌شوند که اساس بیوتایپینگ بر پایه سه واکنش بیوشیمیایی است: تولید ایندول (Indole production)، فعالیت اوره آزی (Urease activity)، و فعالیت اورنیتین دکربوکسیلازی (Ornithine decarboxylase activity). جداسازی بیوتیپ‌ها برای اهداف اپیدمیولوژیک سودمند است.

بیماریزایی و ایمنی

گونه‌های *هموفیلوس*، بویژه هموفیلوس پارا آنفلوانزا و *هموفیلوس آنفلوانزای* بدون کپسول، در طی ماه‌های اول زندگی، در مجرای تنفسی فوقانی تقریبا همه افراد کلونیزه می‌شوند. این ارگانیسم‌ها می‌توانند به طور موضعی انتشار یابند و باعث ایجاد بیماری در گوش‌ها (اووتیت مدیا)، سینوس‌ها (سینوزیت) و مجرای تنفسی تحتانی (برونشیت و پنومونی) گردند. به هر حال، بیماری منتشره تقریبا غیر شایع است. در مقابل، *هموفیلوس آنفلوانزای* کپسول دار (بویژه سروتیپ b [بیوتیپ I]) در مجرای تنفسی فوقانی غیر شایع بوده و تنها به میزان کمی وجود دارد ولی یک عامل شایع ایجاد بیماری (یعنی مننژیت، اپی گلوتیت [لارنژیت انسدادی]، سلولیت) در کودکان واکسن نزده به شمار می‌آید. پیلی و ادهسین‌های غیر پیلی سبب کلونیزاسیون هموفیلوس آنفلوانزا در اوروفارنکس می‌گردند. اجزا دیواره سلولی باکتری (لیپوپلی ساکارید (Lipopolysaccharide) و گلیکولیپید با وزن مولکولی پایین (Low-molecular-weight Glycopeptide)) عمل مژک را دچار اختلال نموده و منجر به آسیب اپیتلیوم تنفسی می‌شوند. سپس باکتری‌ها می‌توانند از میان سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال عبور کرده و وارد خون گردند. در فقدان آنتی بادی‌های اپسونیک اختصاصی بر علیه کپسول پلی ساکاریدی، باکتریمی شدید به همراه انتشار باکتری به مننژها و دیگر مکان‌های دور از مرکز، رخ می‌دهد.

فاکتور ویرولانس اصلی *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) ضد فاگوسیتوزی است که حاوی ریبوز، ریبیتول، و فسفات (که معمولا تحت عنوان پلی ریبیتول فسفات (Polyribitol Phosphate [PRP]) نامیده می‌شود) است.

آنتی بادی‌های ایجاد شده بر علیه کپسول باکتری، به طور گسترده ای فاگوسیتوز باکتری و نیز فعالیت باکتریوسیدال کمپلمان را تحریک می‌کنند. این آنتی بادی‌ها، در هنگام عفونت طبیعی، واکسیناسیون با PRP خالص شده، یا انتقال غیر فعال آنتی بادی‌های مادری ایجاد می‌گردند. شدت بیماری سیستمیک با میزان پاکسازی باکتری از خون ارتباط معکوس دارد. در بیماران فاقد آنتی بادی بر علیه PRP، و افراد دچار نقص در سیستم کمپلمان و نیز افرادی که اسپلنوکتومی (برداشت طحال) انجام داده اند، خطر ایجاد مننژیت و اپی گلوتیت به طور چشمگیری بیشتر است. جزء لیپید A (Lipid A) در لیپوپلی ساکارید باعث ایجاد مننژیت در مدل حیوانی شده و ممکن است مسئول شروع این التهاب در انسان‌ها باشد. پروتئاز IgA1 (IgA1 Proteases) بوسیله *هموفیلوس آنفلوانزا* (هم سویه‌های کپسول دار و هم بدون کپسول) ایجاد شده و ممکن است باعث تسهیل کلونیزاسیون ارگانیسم‌ها بر روی سطوح مخاطی از طریق ایجاد تداخل در سیستم ایمنی هومورال، گردد.

اپیدمیولوژی

گونه‌های *هموفیلوس* تقریبا در همه افراد وجود دارند و عمدتا غشاهای مخاطی مجرای تنفسی را کلونیزه می‌کنند. *هموفیلوس پارا آنفلوانزا*، گونه غالب هموفیلوس در دهان است. همچنین سویه‌های بدون کپسول (Nonencapsulated) هموفیلوس آنفلوانزا به طور شایع در مجرای تنفسی فوقانی پیدا می‌شوند. به هر حال، سویه‌های کپسول دار (Encapsulated) تنها در تعداد کم و فقط هنگام استفاده از روش‌های کشت بسیار انتخابی قابل تشخیص می‌باشند. قبل از معرفی واکسن *هموفیلوس آنفلوانزا*، اگرچه هموفیلوس تیپ b، شایع ترین سروتیپی بود که باعث بیماری سیستمیک می‌شد ولی به ندرت از کودکان سالم نیز قابل جداسازی بود (واقعیتی که ویرولانس این باکتری را تاکید می‌کند).

اپیدمیولوژی بیماری *هموفیلوس* به طور ناگهانی تغییر یافت. قبل از معرفی واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b، تخمین زده شد سالانه ۲۰ هزار مورد از بیماری مهاجم *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b در کودکان کمتر از ۵ سال در آمریکا رخ می‌داده است. واکسن‌های

پلی‌ســاکاریدی اولیه بر علیه *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، در کـــودکان کمتر از ۱۸ ماهه (افرادی که بیشـــترین خطر ابتلا به بیمـــاری دارند)، محافظت کننـــده نبودند، زیرا در این افراد یک تاخیر طبیعی در بلوغ پاســخ ایمنی نســبت به آنتی ژن‌های پلی ســاکاریدی مشــاهده می‌شود. زمانی که واکسن‌های حاوی آنتی ژن‌های خالص PRP کونژوگه بــا حاملین پروتئینی (توکســوئید دیفتــری (Diphtheria Toxoid)، توکســوئید کــزاز (Tetanus Toxoid)، پروتئین غشــاء خارجــی مننگوکــوک (Meningococcal Outer Membrane Protein)) در دسامبر سال ۱۹۸۷ معرفی شدند یک پاســخ آنتی بادی محافظت کننده در نوزادان ۲ ماهه و نوزادان بزرگتر ایجاد گردید و بیماری منتشــر (سیستمیک) در کودکان کمتر از ۵ سال در ایالات متحده آمریکا، تقریبا از بین رفت و در سال ۲۰۱۵ تنها ۲۹ مورد از بیماری گزارش شد. امروزه، اغلب عفونت‌های هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b در کودکان غیر ایمن (به علت واکسیناسیون ناقص یا پاسخ ضعیف به واکسن) و نیز در بالغین مسن‌تر با سیستم ایمنی ضعیف، روی می‌دهــد. علاوه بر این، امروزه ایجاد بیماری مهاجم *هموفیلوس آنفلوآنزا* توســط ســایر ســروتیپ‌های کپسول دار و سویه‌های بدون کپسول *هموفیلوس آنفلوانزا*، نسبت به ســروتیپ b این باکتری، شــایعتر است. باید به این نکته توجه داشــت که ریشه کنی موفقیت آمیز بیماری *هموفیلــوس آنفلوانزا* تیپ b در ایــالات متحده آمریکا، در بســیاری از کشــورهای در حال توســعه، جایی که انجام برنامه‌های واکسیناســیون مشــکل است، مشــاهده نشده است. بنابراین، در بســیاری از کشورهای دنیا، *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، به عنــوان مهمترین پاتوژن اطفال باقی مانده اســت. تخمین زده می‌شود که سالانه ۳ میلیون مورد بیماری شــدید و بیش از ۷۰۰ هزار مرگ و میر در کودکان سراســر جهان اتفاق می‌افتد (با توجه به آنکه واکسیناسیون می‌توانــد تقریباً تمام بیماریها را از بیــن ببرد یک تراژدی محسوب می‌شــود). اپیدمیولوژی بیماری ایجاد شده توسط *هموفیلــوس آنفلوانزای* فاقد کپســول و ســایر گونه‌های هموفیلوس، مشــخص است. عفونت‌های گوش و سینوس ایجاد شــده توسط این باکتری‌ها عمدتا بیماری اطفال بوده ولی می‌توانند در بالغین نیز روی دهند. بیماری ریوی اغلب اوقات در افراد مسن، بویژه افرادی که بیماری انسداد ریوی زمینه ای (COPD) یا شرایط مستعد کننده برای آسپیراسیون دارند (مثلاً الکلیسم، حالت تغییر یافته ذهنی) ایجاد می‌گردد.

هموفیلوس دوکرئــی (*H. ducreyi*)، عامل مهمی در ایجاد زخم‌های تناســلی (شانکروئید) در آفریقا و آسیا بوده اما در اروپا و آمریکای شــمالی غیرشایع است. بروز بیماری در آمریکا بصورت دوره ای است. اوج بروز بیماری در سال ۱۹۸۸ بود که بیش از ۵۰۰۰ مورد گزارش شد ولی در سال ۲۰۱۶ به ۷ مــورد کاهش یافت. علیرغم این روند مطلوب، مرکز کنترل و پیشــگیری از بیماری‌ها نشان داده است که ایــن بیماری به طــور قابل توجهی کمتــر از میزان واقعی گزارش می‌شود و بروز واقعی ناشناخته است.

بیماری‌های بالینی

سندروم‌های بالینی که در بیماران مبتلا به عفونت‌های هموفیلوس آنفلوانزا، مشــاهده می‌شــوند در شکل ۲-۲۱ نمایش داده شــده‌اند. بیماری‌های ایجاد شــده-توسط همه گونه‌های هموفیلوس در قسمت‌های زیر شرح داده می‌شوند (جدول ۲-۲۱ را ببینید).

مننژیت

هموفیلــوس آنفلوانــزای تیــپ b شــایع ترین دلیل ایجاد مننژیت اطفال بود ولی از زمان اســتفاده گسترده از واکسن‌های کونژوگه، این شــرایط به سرعت تغییر یافت. بیماری در بیماران غیر ایمن از انتشــار خونی ارگانیســم از نازوفارنکس ناشی می‌شود ولی این بیماری از لحاظ بالینی از سایر عوامل مننژیت باکتریال قابل تمایز نمی‌باشد. تظاهر اولیه سابقه ای از یک بیماری تنفسی فوقانی در طی ۱ تا ۳ روز است، سپس علایم و نشانه‌های تیپیک مننژیت آشکار می‌گــردد. در بیمارانی که درمان ســریع دریافت کرده‌اند، میزان مرگ و میر کمتر از ۱۰درصد است و مطالعات دقیق، بروز پایینی از عواقب نورولوژیک جدی را نشــان می‌دهند (برخــلاف بروز ۵۰ درصــدی صدمات شــدید و پایدار در کودکان غیر ایمن در طی مطالعات اولیه). انتشــار شخص به شــخص در جمعیت غیر ایمن، بخوبی ثابت شده است، بنابرایــن باید پیش بینی‌های اپیدمیولوژیک مناســب بکار گرفته شود.

اپی گلوتیت

اپی گلوتیت (Epiglottitis) بوسـیله سلولیت و التهاب بافت‌های اپی گلوت مشـخص می‌شود و نشان دهنده یک شـرایط تهدید کننده زندگی و اضطراری می‌باشـد. اگرچه اپی گلوتیت، بیماری اطفال اسـت ولی در طی دوران قبل از واکسیناسـیون، اوج بروز این بیماری در کودکان ۲ تا ۴ ساله اتفاق می‌افتاد. برخلاف اپی گلوتیت، اوج بروز مننژیت در کودکان ۳ تا ۱۸ ماهه مشاهده می‌شد. کودکان مبتلا به اپی گلوتیت دارای گلو درد (فارنژیت)، تب، و مشکل تنفسی هستند که می‌تواند سریعا به سمت انسداد راه هوایی و مرگ پیشرفت نمایند. همچنین از زمان معرفی واکسن، بروز این بیماری در کودکان به طور قابل توجهی کاهش یافته است و در بالغین نیز تقریبا نادر می‌باشد.

سلولیت

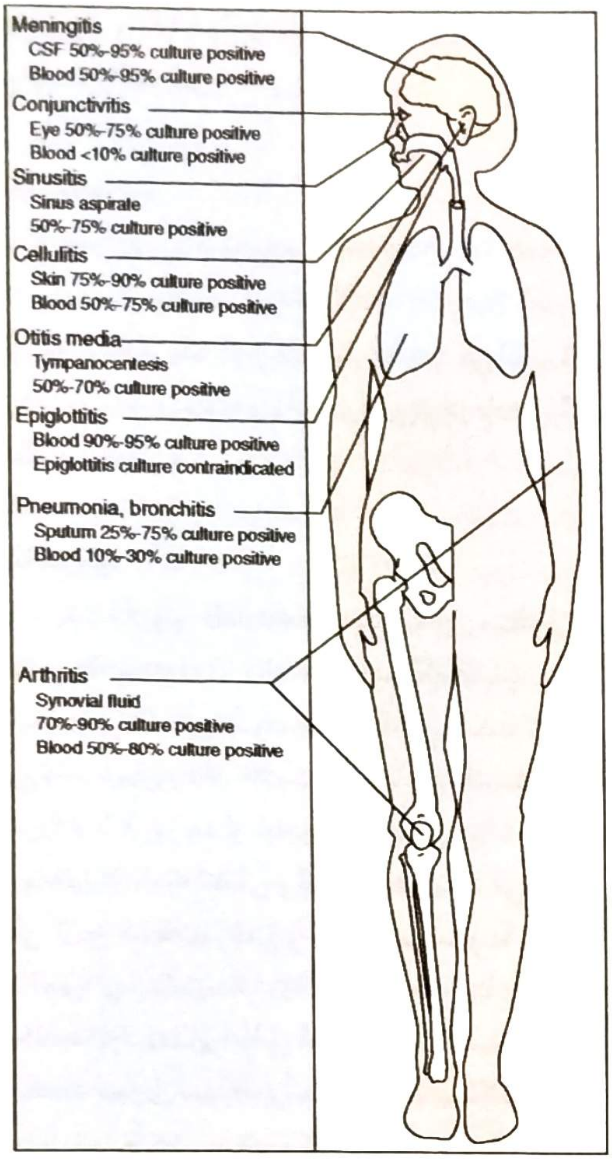
همانند مننژیت و اپی گلوتیت، سلولیت (Cellulitis) *هموفیلوس آنفلوانزا* یک بیماری اطفال اسـت که از طریق واکسیناسـیون به میزان زیادی ریشه کن شده است. زمانی که سـلولیت مشاهده می‌شـود، بیماران دارای تب هستند. سـلولیت بوسـیله ایجاد پلاک‌های قرمز متمایل به آبی بر روی گونه‌ها یا مناطق اطراف دهانی مشـخص می‌شـود. وجود علایم بالینی تیپیک، سلولیت نزدیک مخاط دهان، و فقدان سابقه واکسیناسیون در کودک، قویا پیشنهاد کننده بیماری است.

آرتریت

قبل از ظهور واکسن‌های کونژوگه، شایع ترین شکل آرتریـت در کودکان کمتر از ۲ سـال، عفونت ثانویه تک مفصل‌های بزرگ بعلت انتشـار خونی *هموفیلوس آنفلوانزا* تیپ b بـود. بیماری در کودکان بزرگتـر و بالغین نیز رخ می‌دهد ولی بسیار غیر شـایع بوده و معمولا بیماران دچار نقص ایمنی و بیماران دارای سابقه آسیب مفصلی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

اوویت، سینوزیت، بیماری مجرای تحتانی تنفسی

سویه‌های بدون کپسول (Nonencapsulated Strains) *هموفیلوس آنفلوانزا* پاتوژن‌های فرصت طلبی هسـتند که



شکل ۲-۲۱. عفونت‌های ایجاد شده توسط *هموفیلوس آنفلوانزا*. با ظهور واکسـن کونژوگه بیشـتر عفونت‌ها در بالغین رخ داده و شـامل عفونت‌های مناطق مجاور با اوروفارنکس (مانند مجرای تنفسـی تحتانی، سـینوس‌ها، گوش‌ها) می‌باشـد. عفونت‌های سیسـتمیک شـدید (مانند مننژیت و اپی گلوتیـت) در بیماران غیرایمن به وجود می‌آیند. CSF، مایع مغزی نخاعی.

می‌توانند باعث عفونت‌هـای راه هوایی فوقانی و تحتانی گردند. اغلب مطالعات نشان می‌دهند که *هموفیلوس آنفلوانزا* (*H. influenzae*) و *اسـترپتوکوکوس پنومونیـه* (*Streptococcus pneumoniae*)، شـایع تریـن عوامل سـینوزیت و اوتیت حاد و مزمن هستند. پنومونی اولیه در کودکان و بالغینی که عملکرد ریوی نرمال دارند، غیر شایع است. معمولا این ارگانیسم‌ها در بیمارانی که دارای بیماری مزمن ریوی (شامل سیستیک فیبروزیس) هستند، کلونیزه

می‌شـــوند و غالبا با وخیم شدن برونشیت و پنومونی واضح مرتبط می‌باشند (مورد بالینی ۱-۲۱).

کونژنکتیویت

هموفیلوس اجیپتیـوس (*H. aegyptius*) (همچنین باسـیل کـخ ویکـس (Koch-Weeks Bacillus) نامیـده می‌شود)، عامل یک کونژنکتیویت حاد و چرکی است. این ارگانیســم مسری بوده و با اپیدمی‌ها بویژه در ماه‌های گرم سال مرتبط می‌باشد.

شانکروئید

شـــانکروئید (Chancroid) یک بیماری منتقله از راه جنسی (Sexually Transmitted) است که غالبا در مردان تشـخیص داده می‌شـود، احتمالا به این علـت که زنان می‌توانند بیماری فاقد علامت یا غیر واضح داشـــته باشند. تقریبا ۵ تا ۷ روز بعد از مواجهه، یک پاپول نرم با یک پایه اریتماتوز در ناحیه تناسلی و اطراف مقعد ایجاد می‌شود. در طی ۲ روز ضایعات، زخمی و دردناک می‌شـوند، و معمولا لنفادنوپاتی اینگوئینـال (Inguinal Lymphadenopathy) وجـود دارد. سـایر عوامل ایجاد کننده اولسـر تناسـلی (ماننـد بیماری سـیفلیس و هرپس سـیمپلکس) باید از لحاظ تشـخیصی رد شوند تا تشخیص شـانکروئید تائید گردد.

مـورد بالینـی ۱-۲۱. پنومونـی ایجاد شـده توسـط هموفیلوس آنفلوانزا

Holmes و Kozinn بـر روی پنومونی ایجاد شـده توسـط هموفیلوس آنفلوانزا سـروتیپ d در یک زن ۶۱ ساله مطالعه نمودند. بیمار سـابقه طولانی از سـیگار کشـیدن و بیماری انسـدادی ریوی زمین‌های، دیابت ملیتوس و نقص انسدادی قلبی داشـت. او دچار پنومونی لوب چـپ فوقانی بود و خلط چرکی همراه با تعداد زیادی کوکوباسیل‌های گرم منفی داشت. کشت خون و خلط برای هموفیلوس آنفلوانزا سروتیپ d مثبت بود. ارگانیسـم به آمپی سیلین حساس بود و بیمار به درمان با این دارو جواب داد. این مطالعه، حساسیت مبتلایان به بیماری مزمن ریوی زمینه‌ای را به عفونت با سویه‌های غیرسروتیپ b هموفیلوس آنفلوانزا نشان داد.

سایر عفونت‌ها

ســایر گونه‌های *هموفیلــوس* می‌توانند باعث ایجاد عفونت‌هــای فرصت طلـب مانند اووتیت گـوش میانی، کونژونکتیویت، سینوزیت، اندوکاردیت، مننژیت و آبسه‌های دندانی گردند.

تشخیص آزمایشگاهی

جمع‌آوری و انتقال نمونه‌ها

به علت اینکــه اکثر عفونت‌های *هموفیلوس* در افراد واکســینه شده، از اوروفارنکس منشــاء می‌گیرند و محدود به مجرای تنفســی فوقانی و تحتانی می‌شوند، بنابراین باید از آلودگی نمونه‌ها با ترشـحات دهانــی، جلوگیری گردد. آسپیراسیون مســتقیم به وسیله ســرنگ، برای تشخیص ســینوزیت و اووتیت استفاده می‌شـود و خلط تولید شده از راههای هوایی تحتانی برای تشخیص پنومونی بکار می‌رود. کشت خون برای بیماران مبتلا به پنومونی ممکن است مفید باشـد ولی احتمالا در بیماران مبتلا به عفونت‌های تنفسی فوقانی منفی می‌باشـد. جهت تشخیص مننژیت در بیماران باید خــون و مایع مغزی نخاعی (CSF) جمع‌آوری شـود. از آنجایی که در بیماران مبتلا به مننژیت درمان نشـده تقریبا $۱۰^{۷}$ باکتــری در هر میلی لیتــر از CSF وجود دارد، بنابراین برای آزمایش میکروســکوپی، کشت و تست‌های تشخیص آنتی‌ژن معمولا ۱ تا ۲ میلی لیتر از مایع CSF کافی می‌باشد. اگر قبل از جمــع‌آوری CSF، بیماران آنتی بیوتیک مصرف نماینــد، در این صورت روش میکروســکوپی و کشــت از حساسیت پایین تری برخوردار خواهند بود. همچنین جهت تشـخیص اپی‌گلوتیت، سـلولیت و آرتریت باید کشت‌های خون انجام گیرد. در بیماران مشکوک به اپی گلوتیت نباید از فارنکس خلفی نمونه‌گیری شود، زیرا این روش ممکن است باعث تحریک سرفه و انسداد راه هوایی شود. برای تشخیص *هموفیلوس دوکرئی*، باید با سواب مرطوب از مرکز یا حاشیه زخم نمونه‌گیری به عمل آورد. کشت چرک جمع‌آوری شده از غده لنفاوی بوسـیله آسپیراسیون می‌تواند انجام شود ولی معمولا نسـبت به کشت زخم، حساسـیت کمتری دارد. در صورت مشکوک بودن به *هموفیلوس دوکرئی* باید این نکته را به آزمایشـگاه اطلاع دهیم زیرا برای جداسازی و کشت ارگانیسم به تکنیک‌های خاصی نیاز است.

میکروسکوپی

اگر روش میکروسکوپی به طور دقیق انجام شود، تشخیص گونه‌های *هموفیلوس* در نمونه‌های بالینی، حساس و اختصاصی است. باسیل‌های گرم منفی که شکل آن‌ها از کوکوباسیل تا فیلامنت‌های پلئومورف و بلند متغیر است در بیش از ۸۰ درصد نمونه‌های CSF بیماران مبتلا منتژیت درمان نشده، قابل تشخیص است (شکل ۱-۲۱ را ببینید). همچنین آزمایش میکروسکوپی نمونه‌های رنگ آمیزی شده با گرم، در تشخیص سریع ارگانیسم در آرتریت و بیماری مجرای تنفسی تحتانی مفید است.

تشخیص آنتی ژن

شناسایی ایمونولوژیک آنتی ژن *هموفیلوس آنفلوانزا* بویژه آنتی ژن کپسولی PRP یک روش حساس و سریع در تشخیص بیماری *هموفیلوس آنفلوانزا* b است. توسط تست آگلوتیناسیون ذرات لاتکس، می‌توان PRP را تشخیص داد. در این تست، می‌توان مقادیر کمتر از ۱ نانوگرم در هر میلی لیتر از PRP را شناسایی نمود. در تست آگلوتیناسیون لاتکس، ذرات لاتکس پوشیده از آنتی بادی با نمونه بالینی مخلوط شده و در صورت وجود PRP، آگلوتیناسیون اتفاق می‌افتد. آنتی ژن هموفیلوس را می‌توان در CSF و ادرار (جایی که آنتی ژن به صورت سالم و دست نخورده دفع می‌شود) تشخیص داد. به هر حال، این تست استفاده محدودی دارد زیرا این تست تنها می‌تواند *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b را شناسایی نماید که امروزه این باکتری در ایالات متحده آمریکا و سایر کشورهایی که دارای برنامه واکسیناسیون ثابت هستند غیر شایع است. سایر سروتیپ‌های کپسولی و سویه‌های فاقد کپسول، در تست آگلوتیناسیون لاتکس واکنش مثبت نشان نمی دهند.

کشت

در صورت انجام کشت هموفیلوس بر روی محیط‌های غنی شده با فاکتورهای رشد مناسب، جداسازی آن از نمونه‌های بالینی نسبتا ساده است. در اکثر آزمایشگاه‌ها، از محیط شکلات آگار (Chocolate Agar) استفاده می‌شود. به هر حال، اگر در هنگام آماده سازی محیط شکلات آگار، حرارت بیش از اندازه باشد، فاکتور V تخریب می‌شود و گونه‌های نیازمند این فاکتور (*هموفیلوس آنفلوانزا*، *هموفیلوس اجیپتیوس*، *هموفیلوس پارا آنفلوانزا*) قادر به رشد نخواهند بود. بعد از ۲۴ ساعت از زمان انکوباسیون، کلونی‌های صاف و کدر، و به اندازه ۱ تا ۲ میلی متر ظاهر می‌شوند. همچنین آنها را می‌توان از طریق رشد در اطراف کلونی‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بر روی محیط بلاد آگار حرارت ندیده (پدیده اقماری (Satellite Phenomenon)، شکل ۳-۲۱) تشخیص داد. استافیلوکوکوس‌ها بوسیله لیز اریتروسیت‌ها در محیط کشت و آزاد سازی هم (Heme) داخل سلولی (فاکتور X) و بیرون ریختن NAD (فاکتور V)، فاکتورهای رشد هموفیلوس‌ها را فراهم می‌کنند. کلونی‌های هموفیلوس آنفلوانزا در این کشت‌ها، نسبت به کلونی‌های آن‌ها در محیط شکلات آگار بسیار کوچکتر است، زیرا مهار کننده‌های فاکتور V در محیط بلاد آگار حضور دارند و غیر فعال نشده‌اند.

معمولا رشد *هموفیلوس* در کشت‌های خونی معمولاً تاخیری است، زیرا اغلب آبگوشت‌های کشت خون که به صورت تجاری تهیه شده اند، با غلظت‌های اپتیمم فاکتورهای X و V و مهار کننده‌های فاکتور V غنی نمی شوند. علاوه بر این فاکتورهای رشد تنها هنگامی آزاد می‌شوند که سلول‌های خونی لیز شده باشد. ایزوله‌های *هموفیلوس آنفلوانزا* غالبا در کشت‌های خونی انکوبه شده در شرایط



شکل ۳-۲۱. پدیده اقماری (ساتلیت). استافیلوکوکوس اورئوس در محیط نیکوتین آمیدآدنین دی نوکلئوتید (NAD یا فاکتور V) تولید می‌کند و فاکتور رشد مورد نیاز برای هموفیلوس آنفلوانزا را فراهم می‌نماید (کلونی‌های کوچک هموفیلوس در اطراف کلونی‌های استافیلوکوکوس اورئوس (فلش)).

بی‌هوازی (Anaerobically) رشد بهتری دارند زیرا تحت این شرایط، باکتری برای رشد به فاکتور X نیازی ندارد.

هموفیلوس اجیپتیوس و *هموفیلوس دوکرئی* سخت رشد (مشکل پسند) هستند و نیازمند شرایط رشد ویژه‌ای می‌باشند. *هموفیلوس اجیپتیوس* در شکلات آگار غنی شده با ۱ درصد ایزوویتال X (IsoVitaleX) [ترکیبی از مکمل‌هایی که از نظر شیمیایی مشخص هستند] رشد بهتری دارد. رشد باکتری پس از انکوباسیون در یک اتمسفر حاوی دی اکسید کربن به مدت ۲ تا ۴ روز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. کشت هموفیلوس دوکرئی نسبتا غیر حساس است (این باکتری تحت شرایط اپتیمم در کمتر از ۸۵ درصد محیط‌های کشت قابل جداسازی است)، اما طبق گزارشات، بهترین رشد هموفیلوس دوکرئی در محیط گونوکوکال (GC) آگار (Gonococcal [GC] agar) غنی شده با ۱ تا ۲ درصد هموگلوبین، ۵ درصد سرم جنین گاو، ایزوویتال X (IsoVitaleX) غنی شده و ونکومایسین (۳ میکروگرم در هر میلی لیتر) می‌باشد. کشت‌ها باید به مدت ۷ روز یا بیشتر در دمای ۳۳ درجه سانتی‌گراد و در حضور ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن انکوبه شوند. از آنجایی که این محیط‌ها و شرایط انکوباسیون برای سایر باکتری‌ها استفاده نمی شوند، موفقیت در جداسازی *هموفیلوس دوکرئی* مستلزم آن است که میکروبیولوژیست به طور اختصاصی در جستجوی این ارگانیسم باشد.

شناسایی

تشخیص احتمالی *هموفیلوس آنفلوانزا* به وسیله مشاهده مرفولوژی در رنگ آمیزی گرم و نشان دادن نیاز به هر دو فاکتور X و V امکان پذیر است. گروه بندی بیشتر هموفیلوس آنفلوانزا می‌تواند بوسیله بیوتایپینگ، تشخیص الکتروفورتیک آنتی ژن‌های پروتئینی غشاء و آنالیز سکانس‌های اسیدنوکلئیک اختصاصی سویه انجام گیرد. همچنین می‌توان از تست‌های بیوشیمیایی یا آنالیز اسیدنوکلئیک یا اسپکترومتری جرمی در تشخیص سایر گونه‌های این جنس استفاده نمود.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران مبتلا به عفونت‌های منتشر *هموفیلوس آنفلوانزا* به درمان ضدمیکروبی فوری نیاز دارند، زیرا میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به اپی گلوتیت یا مننژیت درمان نشده نزدیک به ۱۰۰ درصد است. عفونت‌های شدید با **سفالوسپورین‌های وسیع الطیف** درمان می‌شوند. عفونت‌های با شدت کمتر مانند سینوزیت و اووتیت را می‌توان با آمپی سیلین (تقریبا ۳۰ درصد سویه‌ها مقاوم هستند و تنها در باکتری‌های حساس از آمپی سیلین استفاده می‌شود)، یک سفالوسپورین فعال، آزیترومایسین، داکسی‌سیلین و یا یک فلوروکینولون درمان نمود. اکثر ایزوله‌های هموفیلوس دوکرئی به **اریترومایسین (Erythromycin)** حساس هستند و این دارو جهت درمان پیشنهاد می‌شود.

روش اولیه پیشگیری از بیماری هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b از طریق ایمونیزاسیون فعال با PRP کپسولی خالص شده است. همانطور که قبلا اشاره شد، استفاده از واکسن‌های کونژوگه در کاهش بروز *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b و کلونیزاسیون آن به طور چشمگیری موثر است. امروزه پیشنهاد می‌شود که کودکان تا قبل از ۶ ماهگی، دو یا سه دوز از واکسن *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b را دریافت کنند و سپس دوز یادآور را در سن ۱۲ تا ۱۵ ماهگی دریافت نمایند.

پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی به منظور ریشه کنی حالت ناقلیت *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b در کودکانی که در معرض خطر کسب بیماری هستند (مانند بچه‌های کمتر از ۲ سال در یک خانواده یا مرکز مراقبت روزانه [مهدکودک] که بیماری سیستمیک در آنجا منتشر شده است)، بکار می‌رود. در این مواقع از ریفامپین جهت پروفیلاکسی استفاده می‌شود.

اگرگاتی باکتر

دو عضو این جنس مهمترین پاتوژن‌های انسانی هستند: **اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس (A. actinomycetemcomitans)** و **اگرگاتی باکتر آفروفیلوس (A. aphrophilus)** (جدول ۴-۲۱). هر دو گونه دهان انسان را کلونیزه می‌کنند و می‌توانند از دهان به جریان خون گسترش یابند و سپس به دریچه قلبی آسیب دیده یا دریچه‌های مصنوعی قلب متصل شده و منجر به ایجاد اندوکاردیت گردند. تشخیص **اندوکاردیت‌های** ایجاد شده توسط این باکتری‌ها دشوار است زیرا نشانه‌ها و علایم

جدول ۳-۲۱. گونه‌ای اگرگاتی باکتر مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	بیماری های عمده	شیوع
اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس	پریودنتیت، اندوکاردیت، عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	شایع
اگرگاتی باکتر آفروفیلوس	اندوکاردیت، عفونت‌های فرصت طلب	غیرشایع
پاستورلا مولتوسیدا	عفونت‌های زخم مرتبط با گاز گرفتگی، بیماری تنفسی مزمن، باکتریمی، مننژیت	شایع
پاستورلا کنیس	عفونت‌های زخم مرتبط با گاز گرفتگی	غیرشایع

مورد بالینی ۲-۲۱. اندوکاردیت ناشی از اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس

Steitz و همکارانش، یک زن ۵۴ ساله را توصیف نمودند. این زن در هنگام پذیرش در بیمارستان سابق‌های از تب، تعریق شبانه و خستگی داشت. آزمایش جسمانی یک مورمور سیستولیک را در دریچه سه لختی آشکار ساخت، همچنین اکوکاردیوگرافی، بزرگ شدگی دریچه سه لختی را مشخص نمود. کشت خون که در روز پذیرش جمع‌آوری شده بود بعد از ۵ روز انکوباسیون، از لحاظ وجود *اگرگاتی باکتر* (اکتینوباسیلوس) اکتینومایستم کومیتانس مثبت بود. از آنجایی که چگونگی مزمن شدن دوره بیماری فرد نامشخص است، سابقه بالینی او کامل نمی‌باشد، اما این مطالعه نشان داد که این ارگانیسم در کشت‌های متداول آزمایشگاهی به آهستگی رشد مینماید.

بالینی به آرامی ایجاد می‌شوند (اندوکاردیت تحت حاد [Subacute Endocarditis]) و باکتری‌ها در کشت‌های خونی به آهستگی رشد می‌یابند (مورد بالینی ۲-۲۱). هر دوگونه اگرگاتی باکتر می‌توانند در سطح شیشه ای بطری‌های کشت خون و نیز در سطح آگار، کلونی‌های چسبان تشکیل دهند. درمان انتخابی برای اندوکاردیت ایجاد شده توسط این باکتری‌ها، یک سفالوسپورین مانند سفتریاکسون است.

پاستورلا

پاستورلاها کوکوباسیل‌های بی‌هوازی اختیاری، کوچک

جدول ۴-۲۱. گونه‌های پاستورلا مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	بیماری عمده	شیوع
پاستورلا مولتوسیدا (*P. multocida*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی، بیماری ریوی مزمن، باکتریمی، مننژیت	شایع
پاستورلا کنیس (*P. canis*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	غیرشایع
پاستورلا بتیه (*P. bettyae*)	عفونت‌های فرصت طلب (آبسه‌ها، عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی، عفونت‌های اوروژنیتال، باکتریمی)	نادر
پاستورلا داگماتیس (*P. dagmatis*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	نادر
پاستورلا استوماتیس (*P. stomatis*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	نادر

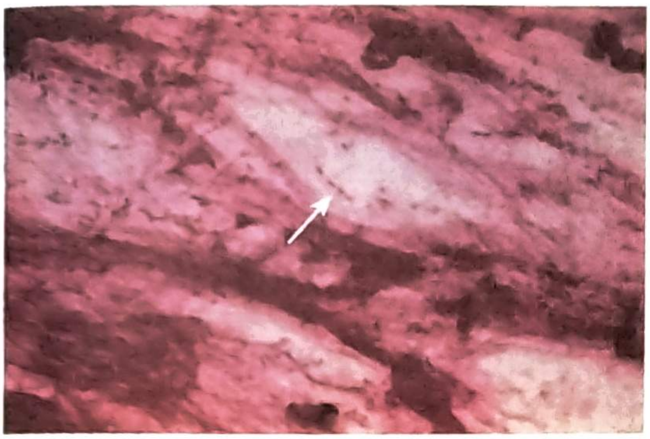
و تخمیر کننده هستند (شکل ۴-۲۱) که معمولا بصورت کامنسال در اوروفارنکس حیوانات سالم یافت می‌شوند. اغلب عفونت‌های انسانی ناشی از تماس با حیوانات است (گزش حیوانات، خراش‌ها و غذاهای مشترک). پاستورلا مولتوسیدا (شایع‌ترین ایزوله) و پاستورلا کنیس پاتوژن‌های انسانی هستند، دیگر گونه‌های پاستورلا به ندرت مرتبط با عفونت‌های انسانی می‌باشند (جدول ۴-۲۱). سه شکل معمول از بیماری گزارش می‌شود: (۱) لنفادنیت (Lymphadenitis) و سلولیت (Cellulitis) موضعی که پس از گاز گرفتگی یا خراش حیوان روی می‌دهد (پاستورلا مولتوسیدا هنگام تماس با گربه‌ها و سگ‌ها، پاستورلا کنیس هنگام تماس با سگ‌ها)، (۲) بیماری ریوی مزمن (Chronic Respiratory Disease) و وخیم در بیماران مبتلا به نقص عملکرد ریوی زمینه‌ای (که احتمالا با کلونیزاسیون باکتری در اوروفارنکس به دنبال آسپیراسیون ترشحات دهانی مرتبط می‌باشد)، و (۳) عفونت سیستمیک (Systemic Infection) در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی بویژه در افراد دارای بیماری کبدی زمینه‌ای. تولید کپسول پلی‌ساکاریدی متشکل از اسید هیالورونیک (Hyaluronic Acid)، یک فاکتور ویرولانس مهم در سویه‌های عامل بیماریهای حیوانی است

مورد بالینی ۳-۲۱. عفونت کشنده پاستورلا مولتوسیدا

Chang و همکارانش یک مورد کشنده از باکتریمی و فاسئیت نکروزان ناشی از *پاستورلا مولتوسیدا* را توصیف نمود. یک مرد ۵۸ ساله سابقه‌ای از نارسایی مزمن کلیوی، آرتریت نقرسی و سندروم کوشینگ داشت و با استروئیدها درمان می‌شد. در هنگام پذیرش در بیمارستان، دست چپ او اریتماتوز، گرم و حساس بود و ماکول‌های قرمز ـ بنفش بر روی سطح دستش مشاهده می‌شد. در طی ۲ روز، تاول ایجاد شد و سریعا به بازوی چپ، ماهیچه ساق پای چپ و پای راست گسترش یافت و بیمار علایم سیستمیک از قبیل از شوک و خونریزی گوارشی را نشان می‌داد. کشت خون جمع‌آوری شده در هنگام پذیرش بیمار از نظر وجود پاستورلا مولتوسیدا مثبت بود. علیرغم درمان آنتی بیوتیکی وسیع و جراحی، ضایعات سریعا پیشرفت نموده و سرانجام فرد بیمار فوت کرد. یک تاریخچه دقیق در هنگام پذیرش، مشخص نمود که بیمار به سگ اهلی خود اجازه لیسیدن زخم بازش را داده است، که احتمالا مخزن باکتری بوده است و درمان با استروئید، به ارگانیسم اجازه داده است تا به زخم تهاجم نموده و سریعا به بافت‌ها انتشار یابد.

و احتمالا در عفونت‌های انسانی با اهمیت می‌باشد (مورد بالینی ۳-۲۱).

پاستورلا مولتوسیدا بر روی محیط‌های شکلات آگار و بلاد آگار بخوبی رشد می‌کند ولی بر روی مک کانکی آگار و سایر محیط‌های انتخابی و معمول برای باسیل‌های گرم منفی به صورت ضعیف رشد می‌نماید. بعد از یک شبانه روز انکوباسیون در محیط بلاد آگار، کلونی‌های



شکل ۴-۲۱. پاستورلا مولتوسیدا در نمونه تنفسی بیمار مبتلا به پنومونی (فلش).

کره‌ای (Buttery Colonies)، در نتیجه داشتن کپسول پلی‌ساکاریدی، همراه با بوی کپکی (Musty odor) مشخص به دلیل تولید اندول (Indole)، ایجاد می‌شوند. پاستورلا مولتوسیدا به آنتی بیوتیک‌های گوناگونی حساس است. پنی‌سیلین (Penicillin) داروی انتخابی (Choice) است. سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، ماکرولیدها، تتراسایکلین‌ها یا فلوروکینولون‌ها به عنوان جایگزین قابل استفاده هستند. پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی (مثلا اگزاسیلین)، سفالوسپورین‌های نسل اول و آمینوگلیکوزیدها فعالیت ضعیفی بر علیه پاستورلا مولتوسیدا دارند.

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک مرد ۷۸ ساله که در خانه سالمندان بستری بود در هنگام بیدار شدن، سر درد شدید و سفتی گردن داشت. به دلیل اینکه او تب بالا و علایم مننژیت داشت، کارکنان خانه سالمندان او را به اورژانس منتقل کردند. نمونه مایع مغزی نخاعی (CSF)، کدر بود. آنالیز CSF، وجود ۴۰۰ گلبول سفید خونی در هر میلی متر مکعب (۹۵ درصد نوتروفیل‌های چند هسته‌ای)، غلظت پروتئین ۷۵ mg/dl و غلظت گلوکز ۲۰ mg/dl را آشکار ساخت. در رنگ آمیزی گرم باسیل‌های گرم منفی کوچک مشاهده شد و کشت CSF و خون از نظر وجود هموفیلوس آنفلوانزا مثبت بودند.

۱. اپیدمیولوژی مننژیت هموفیلوس آنفلوانزا را توضیح دهید و آن را با اپیدمیولوژی مننژیت ناشی از پنوموکوکوس و مننگوکوک مقایسه کنید؟
۲. بیولوژی سویه‌هایی از هموفیلوس آنفلوانزا که احتمالا عامل بیماری این فرد است را با سویه‌هایی که از لحاظ تاریخی عامل بیماری‌های کودکان بوده‌اند، مقایسه نمایید (قبل از واکسیناسیون)؟
۳. سایر بیماری‌های این ارگانیسم را نام ببرید؟ سایر گونه‌های از هموفیلوس که باعث ایجاد بیماری می‌شوند را نام ببرید و این گونه‌ها عامل چه بیماری‌هایی می‌باشند؟
۴. چرا جهت جداسازی هموفیلوس به محیط شکلات آگار نیاز داریم؟
۵. کدام بیماری‌ها توسط اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس ایجاد می‌شوند؟ مخزن این ارگانیسم چیست؟
۶. کدام بیماری‌ها توسط پاستورلا مولتوسیدا ایجاد می‌شوند؟ مخزن این ارگانیسم چیست؟

پاسخ‌ها

۱. مننژیت ناشی از هموفیلوس *آنفلوآنزا* از زمان معرفی واکسن کونژوگه هموفیلوس *آنفلوآنزا* تیپ b، نسبتاً ناشایع است. بیماری هنوز در کودکان غیرواکسینه و به میزان کمتر در بالغین مسن که سطح ایمنی‌شان کاهش یافته، مشاهده می‌شود. امروزه بطور شایعی، بیماری هموفیلوس آنفلوآنزا توسط سویه‌های غیرقابل تیپ‌بندی ایجاد می‌شود که معمولاً اوروفارنکس را کلونیزه می‌کنند و قادرند به سیستم عصبی مرکزی بعد از تروما (برای مثال، آسیب سر بعد از یک تصادف ماشین) تهاجم نمایند. مننژیت ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه و نایسریا مننژیتیدیس غالباً در افراد بسیار جوان یا مسن مشاهده می‌شود، اگرچه بیماری در تمام سنین گزارش می‌شود. برخلاف هموفیلوس *آنفلوآنزا*، واکسیناسیون در کنترل این عفونت‌ها موفقیت کمتری داشته است.

۲. این سویه هموفیلوس آنفلوآنزا به احتمال زیاد یک سویه غیرقابل تیپ‌بندی است (برخلاف سویه‌های هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b که قبل از معرفی واکسن، سبب ایجاد بیماری در اطفال می‌شدند).

۳. سویه‌های غیرقابل تیپ‌بندی هموفیلوس *آنفلوآنزا* معمولاً با سینوزیت، اوویتیت، و بیماری برونکوپولمونار ارتباط دارند. دو بیماری قبلی در افراد سالم مشاهده می‌شوند، در حالیکه بیماری آخر بطور شایعی در بیماران مبتلا به بیماری زمینه‌ای مزمن ریوی مشاهده می‌گردد. سایر گونه‌های هموفیلوس که با بیماری بالینی ارتباط دارند شامل هموفیلوس *اجیپتیوس* (کونژیکتیویت، تب پورپوریک برزیلی (Brazilian Purpuric Fever)، هموفیلوس *دوکرئی* (شانکروئید)، و هموفیلوس آفروفیلوس (اندوکاردیت) می‌باشند.

پاسخ‌ها (ادامه)

۴. هموفیلوس *آنفلوآنزا* جهت رشد به هم (فاکتور X) و NAD (فاکتور V) نیاز دارد. اگرچه هر دو در محیط حاوی خون وجود دارند، بلادآگار گوسفند (بطور شایعی در ایالات متحده استفاده می‌شود) باید حرارت ببیند تا مهارکننده‌های فاکتور V تخریب شوند. این آگار حرارت دیده (شکلات آگار) برای رشد هموفیلوس آنفلوآنزا استفاده می‌شود. برخی گونه‌های دیگر هموفیلوس (برای مثال، هموفیلوس دوکرئی، هموفیلوس آفروفیلوس) به فاکتور V نیاز ندارند و در بلادآگار گوسفند رشد خواهند کرد.

۵. *اگرگاتی باکتر اکتینومایستم* کومیتانس یک پاتوژن مهم عامل پریودنتیت، و به میزان کمتر، اندوکاردیت تحت حاد باکتریایی است. این ارگانیسم ساکن طبیعی اوروفارنکس انسان می‌باشد.

۶. *پاستورلا مولتوسیدا* با گازگرفتگی حیوانات (تشدید بیماریهای مزمن تنفسی) و عفونت‌های سیستمیک در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی (به ویژه بیماران مبتلا به بیماری کبدی) ارتباط دارد. این ارگانیسم بخشی از فلور نرمال دهان سگ‌ها و گربه‌ها می‌باشد.

فصل ۲۲ انتروباکتریاسیه

این فصل بزرگترین خانواده باکتری‌های مهم از نظر پزشکی در بین گرم مثبت‌ها و هم در بین گرم منفی‌ها را در برمی‌گیرد. این مجموعه ناهمگون از ارگانیسم‌ها عملا مسئول همه انواع عفونت‌هایی می‌باشند که در یک تجربه بالینی دیده می‌شوند.

۱. بسیاری از اعضاء انتروباکتریاسیه بخشی از جمعیت باکتری‌های نرمال می‌باشند که بدن انسان را کلونیزه می‌نمایند. سه مثال از ارگانیسم‌هایی که در افراد سالم فلور نرمال می‌باشند و یک مثال از بیماری ایجاد شونده به وسیله هر ارگانیسم بزنید؟

۲. برخی از انتروباکتریاسیه‌ها به طور نرمال در حیوانات وجود دارند ولی زمانی که با انسان مواجه می‌شوند سبب بیماری می‌گردند. چه شرایطی باعث ایجاد بیماری توسط هر کدام از آنها می‌شود؟

۳. برخی از انترباکتریاسیه‌ها پاتوژن‌های اجباری انسان هستند. دو مثال از آنها و بیماری ناشی از آنان بزنید؟

پاسخ‌ها

۱. *اشریشیاکلی*-پریتونیت؛ قسمتی از فلور روده است که به دنبال سوراخ شدن روده وارد پرده صفاقی می‌گردد. *کلبسیلا* پنومونیه-پنومونی؛ اوروفارنکس را کلونیزه می‌کند. آسپیراسیون ترشحات دهانی سبب ایجاد بیماری می‌شوند. پروتئوس میرابیلیس- عفونت مجرای ادراری؛ توسط مهاجرت از کولون وارد مجرای پیشابراه می‌گردد، سپس وارد مثانه می‌شود و در آنجا ارگانیسم‌ها می‌توانند تکثیر پیدا کنند.

۲. *سالمونلا*- گاستروانتریت؛ قسمتی از فلور مدفوعی جوجه‌ها است. *اشریشیاکلی* O157- گاستروانتریت؛ قسمتی از فلور مدفوع گاو می‌باشد. یرسینیا پستیس- طاعون؛ جوندگان را کلونیزه می‌کند و به وسیله گزش کک به انسان انتشار می‌یابد.

۳. *سالمونلا* سروتایپ تایفی-تب تیفوئید؛ شیگلا دیسانتری- گاستروانتریت.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

اشریشیاکلی

کلمات کلیدی

گاستروانتریت، EPEC، ETEC، STEC، EAEC، EIEC، مننژیت نوزادی، عفونت مجرای ادراری.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی اختیاری هستند.
- تخمیرکننده؛ اکسیداز منفی است.
- لیپوپلی ساکارید از پلی ساکارید سوماتیک O خارجی، هسته پلی ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- بیماریزایی - به کادر ۲-۲۲ و جدول ۲-۲۲ مراجعه نمایید.

اپیدمیولوژی

- شایع‌ترین باسیل‌های گرم منفی هوازی موجود در مجرای معدی روده‌ای است.
- اغلب عفونت‌ها درون‌زا (فلور میکروبی خود بیمار) هستند اگرچه سویه‌های ایجادکننده گاستروانتریت معمولاً از خارج کسب می‌شوند.

بیماری‌ها

- حداقل پنج گروه بیماریزا مختلف ایجادکننده گاستروانتریت وجود دارند که شامل:

EAEC، اشریشیاکلی انترواگرگیتیو؛

EIEC، اشریشیاکلی انتروانویسیو؛

EPEC، اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک؛

ETEC،اشریشیاکلی انتروتوکسی‌ژنیک؛

STEC، اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا.

- اغلب باعث ایجاد بیماری‌ها در کشورهای در حال توسعه می‌گردد، اگرچه STEC یک عامل مهم ایجادکننده کولیت همولوژیک و سندروم اورمی همولیتیک در ایالات متحده آمریکا است.
- بیماری خارج روده‌ای شامل باکتریمی، مننژیت نوزادی، عفونت‌های مجرای ادراری و عفونت‌های درون شکمی است.

تشخیص

- ارگانیسم‌ها به سرعت روی اغلب محیط‌های کشت رشد می‌کنند.
- NAATs مولتی پلکس روده‌ای بعنوان استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پاتوژن‌های روده‌ای به صورت علامت‌دار درمان می‌شوند مگر اینکه بیماری منتشر رخ دهد.
- درمان آنتی‌بیوتیکی تست‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه انجام می‌شود. افزایش مقاومت به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها به وسیله بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBLs) واسطه‌گری می‌گردد.
- روش‌های کنترل عفونت مناسب برای کاهش خطر عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان (مانند ایجاد محدودیت در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، خودداری از استفاده غیر ضروری از کتترهای مجرای ادراری) استفاده می‌شوند.
- حفظ استانداردهای بهداشتی بالا جهت کاهش تماس با سویه‌های ایجادکننده گاستروانتریت باید انجام شود.
- پخت صحیح محصولات گاو به منظور کاهش خطر عفونت‌های STEC باید انجام شود.

سالمونلا

کلمات کلیدی

گاستروانتریت، تب روده‌ای، درمان آنتی‌بیوتیکی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی اختیاری هستند.
- تخمیرکننده، اکسیداز منفی است.
- لیپوپلی‌ساکارید از پلی‌ساکارید سوماتیک O خارجی، هسته پلی‌ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- بیش از ۲۵۰۰ سروتایپ O شناسایی شده است.
- بیماریزایی – به کادر ۲-۲۲ مراجعه نمایید؛ در برابر اسیدهای موجود در وزیکول‌های فاگوسیته‌کننده تحمل از خود نشان می‌دهد.
- در ماکروفاژها می‌توانند زنده باقی مانده و از روده به جایگاه‌های دیگر بدن گسترش پیدا نماید.

اپیدمیولوژی

- اغلب عفونت‌ها از طریق خوردن محصولات غذایی آلوده (ماکیان، تخم‌مرغ‌ها و محصولات لبنی شایع‌ترین منابع عفونت هستند) کسب می‌شوند.
- گسترش مستقیم مدفوعی – دهانی در بچه‌ها رخ می‌دهد.
- سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی پاتوژن‌های انسانی مطلق هستند (مخازن دیگر وجود ندارند)؛ این عفونت‌ها از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شوند، کلونیزاسیون طولانی مدت فاقد علامت معمولاً اتفاق می‌افتد.
- افراد در خطر عفونت شامل کسانی هستند که ماکیان یا تخم‌مرغ‌ها که به طور نامناسب پخته شده‌اند مصرف می‌کنند، بیماران سطوح اسید معدی کاهش یافته و بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی هستند.
- عفونت‌ها در سراسر جهان به ویژه در ماه‌های گرم سال رخ می‌دهند.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها: انتریت (تب، تهوع، استفراغ، اسهال خونی و غیر خونی، دردهای شکمی)؛ تب روده‌ای (تب تیفوئیدی، تب پاراتایفوئید)، باکتریمی (اغلب به دلیل سالمونلا سروتایپ تایفی، سالمونلاسروتایپ پاراتایفی، سالمونلا سروتایپ کلراسوئیس)؛ کلونیزاسیون بدون علامت (عمدتاً توسط سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی).

تشخیص

- جداسازی از نمونه‌های مدفوعی نیاز به استفاده از محیط‌های انتخابی دارد.
- NAATS مولتی پلکس توده‌ای به عنوان استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان آنتی‌بیوتیکی برای انتریت توصیه نمی‌شود زیرا این ممکن است باعث طولانی مدت شدن دوره بیماری گردد.
- عفونت‌های ناشی از سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی یا عفونت‌های منتشر ناشی از دیگر ارگانیسم‌ها باید با آنتی‌بیوتیک مؤثر (توسط تست‌های تعیین آنتی‌بیوتیکی در آزمایشگاه انتخاب شده‌اند)، درمان شوند، فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین)، کلرامفنیکل،

تری‌متوپریم سولفامتوکسازول یا سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف ممکن است استفاده شوند.
- اغلب عفونت‌ها از طریق تهیه مناسب ماکیان و تخم‌مرغ‌ها (کاملاً پخته شده) و جلوگیری از آلودگی سایر غذاها با محصولات خام ماکیان می‌توانند کنترل شوند.
- ناقلین سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی باید شناسایی و درمان شوند.
- واکسیناسیون علیه سالمونلا تایفی می‌تواند خطر بیماری برای مسافران سفرکننده به مناطق اندمیک بیماری را کاهش دهد.

شیگلا

کلمات کلیدی

گاستروانتریت، دیسانتری، توکسین شیگا.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی اختیاری هستند.
- تخمیرکننده؛ اکسیداز منفی است.
- لیپوپلی‌ساکارید از پلی‌ساکارید سوماتیک O خارجی، هسته پلی‌ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- چهارگونه شناسایی شده است: شیگلا سونئی مسئول اغلب عفونت‌ها در کشورهای توسعه یافته است؛ شیگلا فلکسنری عامل عفونت‌ها در کشورهای در حال توسعه است، شیگلا دیسانتری عامل اغلب عفونت‌های شدید بوده و شیگلا بوئیدی معمولاً جدا نمی‌شود.
- بیماریزایی - به کادر ۲-۲۲ مراجعه نمایید؛ اگزوتوکسین (توکسین شیگا) توسط شیگلا دیسانتری تولید شده و سنتز پروتئین را مختل کرده و سبب ایجاد آسیب به اندوتلیال می‌شود.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها مخزن این باکتری‌ها هستند.
- بیماری از فردی به فرد دیگر از مسیر مدفوعی - دهانی گسترش می‌یابد.
- بیماران در بالاترین خطر بیماری بچه‌های کم سن و سال نگهداری شونده در مراکز مراقبت ویژه، مهدکودک‌ها و مراکز بازداشت؛ خواهر و برادر و والدین بچه‌های آلوده و مردان همجنس‌باز هستند.
- تعداد نسبتاً کمی ارگانیسم می‌تواند ایجاد بیماری کند (بسیار عفونی).
- بیماری در سراسر جهان بدون بروز فصلی اتفاق می‌افتد (انتقال فرد به فرد با میزان تلقیح کم ایجاد می‌شود).

بیماری‌ها

- بیماری - شایع‌ترین فرم بیماری گاستروانتریت (شیگلوز) است، اسهال آبکی اولیه در طی ۱ تا ۲ روز به سمت دردهای شکمی و زودپیچ پیش می‌رود (همراه یا بدون مدفوع خونی)، فرم شدید بیماری توسط شیگلا دیسانتری (دیسانتری باکتریایی) ایجاد می‌گردد؛ ناقل بدون علامت تعداد کمی از بیماران به وجود می‌آید (مخزنی برای عفونت‌های آینده).

تشخیص

- برای جداسازی از نمونه‌های مدفوعی نیاز به استفاده از محیط‌های انتخابی است.
- NAATs مولتی پلکس روده‌ای بعنوان روش استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته شده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان آنتی‌بیوتیکی دوره بیماری علامت‌دار و دفع مدفوعی باکتری را کوتاه می‌نماید.
- درمان باید بر اساس نتیجه تست‌های تعیین حساسیت در آزمایشگاه به کار برده شود.
- درمان تجربی می‌تواند با فلوروکینولون یا تری متوپریم سولفامتوکسازول آغاز شود.
- راهکارهای کنترل عفونت مناسب باید برای جلوگیری از گسترش ارگانیسم به کار گرفته شود که شامل شستشوی دست و دور ریختن صحیح لباس‌های آلوده است.

یرسینیا

کلمات کلیدی

طاعون خیارکی، طاعون پنومونی، گاستروانتریت، سپسیس ترانسفیوژن.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی اختیاری هستند.
- تخمیرکننده؛ اکسیداز منفی است.
- لیپوپلی‌ساکارید از پلی‌ساکارید سوماتیک O خارجی، هسته پلی‌ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- یرسینیا پستیس با کپسول پروتئینی پوشیده است.
- برخی گونه‌ها (مانند یرسینیا انتروکولیتیکا) می‌توانند در دماهای سرد رشد نمایند (مثلا می‌توانند به میزان زیاد در غذای آلوده قرار گرفته در یخچال یا محصولات خون رشد نمایند).
- بیماریزایی - به جدول ۲-۲۲ مراجعه نمایید؛ کپسول روی یرسینیاپستیس ضد فاگوسیته شدن است؛ یرسینیا پستیس به کشتار سرم مقاوم است؛ یرسینیا دارای ژن‌هایی برای اتصال، فعالیت سایتوتوکسیک، مهار مهاجرت فاگوسیت‌کننده‌ها و بلعیده شدن و مهار مهاجرت پلاکت می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

اپیدمیولوژی

- یرسینیا پستیس یک عفونت زئونوز است، انسان‌ها میزبان تصادفی هستند، مخزن‌های طبیعی شامل موش‌ها، سنجاب‌ها، خرگوش‌ها و حیوانات اهلی هستند.
- بیماری به وسیله نیش زدن‌های مگس یا تماس مستقیم با بافت‌های آلوده یا از فردی به فرد دیگر از طریق تنفس آئروسل‌های عفونی از بیمار مبتلا به بیماری تنفسی گسترش می‌یابد.
- سایر عفونت‌های یرسینیا از طریق تماس با محصولات غذایی آلوده یا محصولات خونی (یرسینیا انتروکولیتیکا) گسترش می‌یابند.
- کلونیزاسیون با سایر گونه‌های یرسینیا می‌تواند اتفاق بیافتد.

بیماری‌ها

- یرسینیا پستیس سبب ایجاد طاعون خیارکی (شایع‌ترین)، و طاعون تنفسی می‌شود که هر دو دارای میزان مرگ و میر بالایی هستند. سایر گونه‌های یرسینیا سبب ایجاد گاستروانتریت (اسهال آبکی حاد یا اسهال مزمن) و سپسیس مرتبط با انتقال خون می‌شوند، بیماری روده‌ای در بچه‌ها ممکن است با بزرگ شدن غدد لنفاوی مزانتریک خود را نشان دهد و علائمی شبیه به آپاندیسیت حاد نشان دهد.

تشخیص

- ارگانیسم‌ها روی اغلب محیط‌های کشت رشد می‌کنند، نگهداری طولانی‌مدت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد می‌تواند به طور انتخابی جداسازی را افزایش دهد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های ناشی از یرسینیا پستیس با استرپتومایسین درمان می‌شوند؛ تتراسایکلین‌ها، کلرامفنیکل یا تری‌متوپریم سولفامتوکسازول به عنوان درمان جایگزین می‌توانند تجویز شوند.
- عفونت‌های روده‌ای ناشی از سایر گونه‌های یرسینیا معمولاً خود محدود شونده هستند، اگر درمان آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده قرار گیرد اغلب ارگانیسم‌ها به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکل، تتراسایکلین‌ها و تری‌متوپریم سولفامتوکسازول حساس هستند.
- طاعون از طریق کاهش جمعیت جوندگان و واکسیناسیون جمعیت افراد در خطر کنترل می‌شود.
- سایر عفونت‌های یرسینیا از طریق تهیه صحیح محصولات غذایی کنترل می‌شوند.

خانواده انتروباکتریاسیه بزرگترین، هتروجنوس‌ترین مجموعه از باسیل گرم منفی با اهمیت از نظر پزشکی هستند. بیش از ۵۰ جنس و ۱۰۰ گونه و زیر گونه شرح داده شده است (جدول ۱-۲۲). این جنس‌ها بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی، ساختار آنتی ژنی، و آنالیز ملکولی ژنوم‌های آنها به وسیله توالی‌یابی ژن و ترکیب پروتئین به وسیله اسپکترومتری جرمی طبقه بندی می‌شوند. علی رغم پیچیدگی این خانواده، اغلب عفونت‌های انسانی به وسیله تعداد نسبتاً کمی از جنس‌ها و گونه‌ها ایجاد می‌شوند (کادر ۱-۲۲).

انتروباکتریاسیه‌ها ارگانیسم‌هایی در همه جا حاضر هستند که در تمام جهان در خاک، آب و سبزیجات یافت می‌شوند و به عنوان قسمتی از فلور روده‌ای نرمال بیشتر حیوانات از جمله انسان‌ها محسوب می‌شوند. این باکتری‌ها بیماری‌های مختلفی را در انسان شامل یک سوم از تمام موارد باکتریمی‌ها، بیشتر از ۷۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری (UTIs) و بسیاری از عفونت‌های روده‌ای را ایجاد می‌کنند. برخی ارگانیسم‌ها (نظیر سالمونلا سروتیپ تایفی،

کادر ۱-۲۲. انتروباکتریاسیه‌های مهم از نظر پزشکی شایع

- سیتروباکتر فروندی، سیتروباکتر کوزری
- انتروباکتر کلوآکه
- اشریشیاکلی
- کلبسیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی توکا
- مورگانلا مورگانی
- پروتئوس میرابیلیس
- سالمونلا سروتایپ تایفی، سروتایپ‌های غیرتیفوئیدی سالمونلا
- سراشیا مارسسنس
- شیگلا سونئی، شیگلا فلکسنری
- یرسینیا پستیس، یرسینا انتروکولیتیکا، یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس

جدول ۱-۲۲. انتروباکتریاسیه‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
اشریشیاکلی (*Escherichia coli*)	*escherichia*، پس از Escherich نامگذاری شد؛ Coli، نام آن از کولون گرفته شده است.
سالمونلا انتریکا (*Salmonella enterica*)	*Salmonella* ، پس از Salmon نامگذاری شد؛ enteron به معنی معده؛ وابسته به معده.
سالمونلا تایفی (*Salmonella* Typhi)	*typhi*، نام آن از تایفوئید گرفته شده است؛ بیماری ناشی از آن تب تیفوئید است.
سالمونلا پاراتایفی (*Salmonella* Paratyphi)	*Paratyphi*، عفونت شبه تیفوئید ایجاد می‌کند.
سالمونلا کلراسوئیس (*Salmonella Choleraesuis*)	*Cholera*، به معنی وبا؛ *sus* به معنی خوک؛ وبای خوک.
سالمونلا تایفی‌موریوم (*Salmonella* Typhimurium)	*typhi*، نام آن از تیفوئید گرفته شده است؛ *murium* به معنی موش؛ *typhimurim*، تیفوئید موش.
سالمونلا انتریتیدیس (*Salmonella* Enteritidis)	enteris، به معنی معده؛ idis، به معنی التهاب.
شیگلا دیسانتری (*Shigella dysenteriae*)	*Shigella*، پس از Shiga نامگذاری شد؛ *dysenteriae*، به معنی اسهال خونی.
شیگلا فلکسنری (*Shigella flexneri*)	*flexneri*، پس از Flexner نامگذاری شد.
شیگلا بوئیدی (*Shigella boydii*)	*boydii*، پس از Boyd نامگذاری شد.
شیگلا سونئی (*Shigella sonnei*)	Sonnei، پس از Sonne نامگذاری شد.
یرسینیا پستیس (*Yersinia pestis*)	*yersinia*، پس از Yersin نامگذاری شد؛ *Pestis* به معنی طاعون.
یرسینیا انتروکولیتیکا (*Yersinia enterocolitica*)	*enterocolitica* به معنی روده و کولون
یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس (*Yersinia pseudotuberculosis*)	*tuberculum*، به معنی تورم کوچک؛ *pseudotuberculosis* به معنی تورم کاذب.
کلبسیلا پنومونیه (*Klebsiella pnumoniae*)	*klebsiella*، پس از Klebs نامگذاری گردید؛ *pneumoniae*، به معنی التهاب ریه‌ها.
کلبسیلا اوکسی‌توکا (*Klebsiella oxytoca*)	*oxus* به معنی اسید؛ *tokos* به معنی تولیدکننده؛ تولیدکننده اسید (به خصوصیات بیوشیمیایی اشاره دارد).

جدول ۱-۲۲. انتروباکتریاسه‌های مهم (ادامه)

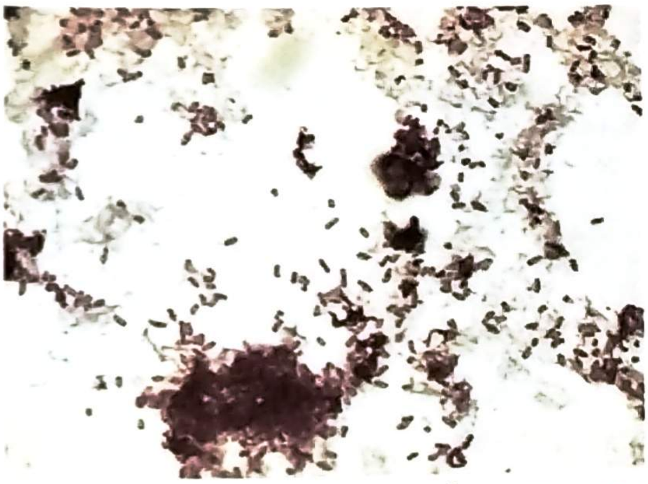
پروتئوس میرابیلیس (*Proteus mirabilis*)	*proteus*، بـه این معنی که می‌تواند بـه خوبی خودش را به اشـکال مختلف تغییر دهد؛ *mirabilis* به معنی متعجب‌کننده؛ اشاره به اشکال کلونی در شکل‌های مختلف دارد.
سیتروباکتری فروندی (*Citrobacter freundii*)	*citrus*؛ به معنی روده؛ *bacter*، به معنی باسیل؛ باسیل استفاده‌کننده از سیترات؛ *freundii*، پس از Freund نامگذاری شد.
سیتروباکتر کوزری (*Citrobacter koseri*)	koseri، پس از Koser نامگذاری شد.
انتروباکتر آئروژنز (*Enterobacter aerogenes*)	*enteron*، به معنی روده؛ bacter به معنی باسیل کوچک؛ aeros، به معنی هوا؛ *genes*، به معنی تولیدکننده؛ باسیل روده‌ای کوچک که گاز تولید می‌کند.
انتروباکتر کلوآکه (*Enterobacter cloacae*)	*cloacae*، به معنی فاضلاب؛ در ابتدا از فاضلاب جدا شده است.
سراشیا مارسه‌سنس (*Serratia marcescens*)	*serratia*، پس از Serrati نامگذاری شـد؛ *marcescens*، به معنی ضعیف بودن است؛ به معنی کنار گذاشتن؛ در ابتدا اعتقاد بر این بود که بیماریزا نیست.

گونه‌های شـیگلا، یرسینیا پستیس) همیشه همراه با ایجاد بیماری انسـانی می‌باشـند، در حالیکه برخـی دیگر (مانند اشریشیاکلی، کلبسـیلا پنومونیه، پروتئوس میرابیلیس) به عنوان اعضـاء فلور طبیعی نرمال می‌باشـند که می‌توانند عفونت‌هـای فرصت‌طلـب (Opportunistic Infections) ایجـاد نمایند. گروه سـوم از انتروباکتریاسـیه‌ها آن‌هایی هسـتند که به عنوان ارگانیسـم‌های کومنسال بوده و تنها هنگامی بیماریزا می‌شـوند که ژن‌های بیماریزایی موجود بـر روی پلاسـمیدها، باکتریوفاژها یا جزایر پاتوژنیسـیته (مانند اشریشـیاکلی) را به دست آوردند. عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسـیه یا از منبع حیوانی (مثلا بیشتر گونه‌های سـالمونلا و گونه‌های یرسـینیا) یا از ناقلین انسانی (مثلا گونه‌های شیگلا و سالمونلا تایفی) یا از طریق انتشار درونی ارگانیسم‌ها در بیماران حساس (مثلا اشریشیاکلی می‌تواند به دنبال سـوراخ شدن روده، از روده به حفره صفاقی انتشار پیدا کند) منشاء می‌گیرند.

ویژگی‌های عمومی

فیزیولوژی و ساختار

اعضاء خانواده انتروباکتریاسـیه باسیل‌های گرم منفی فاقد اسپور با اندازه متوسط (۰/۳ تا ۱ میکرومتر عرض و ۱ تا ۶ میکرومتر طول) می‌باشند (شکل ۱-۲۲). آن‌ها دارای یک آنتی ژن مشـترک (آنتی ژن مشـترک انتروباکتریال (Enterobacterial Common Antigen)) هسـتند. تمـام اعضاء می‌توانند در شـرایط هوازی یـا بی‌هوازی اختیاری (بی‌هوازی اختیاری) روی انواعی از محیط‌های غیر انتخابی (مانند بلاد آگار) و انتخابی (مانند مک کانکی آگار) رشـد کننـد. از ویژگی‌های دیگـر انتروباکتریاسـیه می‌توان به نیازهای غذایی سـاده، تخمیر گلوکز، احیاء نیترات، کاتالاز مثبـت (Catalase Positive) و اکسـیداز منفی (Oxidase Negative) اشاره کرد. فقدان فعالیت سیتوکروم اکسیداز به عنوان یک ویژگی با اهمیت می‌تواند به عنوان یک تسـت



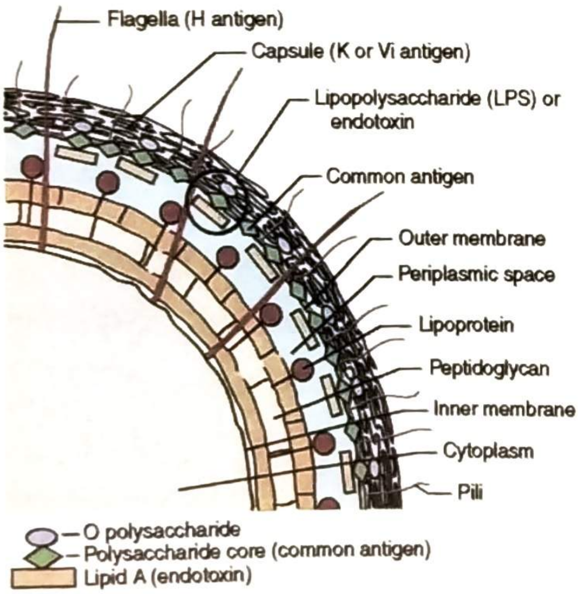
شکل ۱-۲۲. رنگ آمیزی گرم از *سالمونلا* تایفی از نمونه کشت خون مثبت. به شدت رنگ در دو انتهای باکتری توجه کنید. این رنگ شدن بصورت دو قطبی از ویژگی انتروباکتریاسه است.

ساده و سریع در تشخیص انتروباکتریاسه از دیگر باسیل‌های گرم منفی تخمیر کننـــده (برای مثال *ویبریو*) و غیر تخمیر کننده (*مثلاً پسودوموناس*) مورد استفاده قرار گیرد.

ظاهــر باکتری‌هـــا بـــر روی محیط‌های کشـت یکی از راه‌های تشـــخیصی برای اعضاء شـــایع انتروباکتریاســـیه می‌باشــد. برای مثال توانایی تخمیر لاکتـوز (با تغییر رنگ روی محیط‌های حـــاوی لاکتوز مانند مک کانکی آگار مورد اســتفاده به طور متداول مشخص می‌شود). جهت شناسایی گونه‌های تخمیر کننده لاکتوز (مثلا *اشریشـــیا*، *کلبســـیلا*، *انتروباکتر*، *ســیتروباکتر* و *گونه‌های سراشـــیا*، کـــه با تولید کلونی‌های بنفش صورتی (Pink–purple) روی محیط مک کانکی آگار مشـــخص می‌گردد) از ســـویه‌هایی که توانایی تخمیر لاکتوز را نداشته یا آن را به طور خیلی آهسته تخمیر می‌کنند (مانند پروتئوس، سالمونا، شیگلا و گونه‌های یرسینیا که با تولید کلونی‌های بی‌رنـــگ بر روی محیط مک‌کانگی آگار مشخص می‌گردد) استفاده می‌شـــود. مقاومت در برابر نمک‌های صفـــراوی (Resistance to Bile Salts) در برخی از محیط‌های انتخابی جهت تمایز میان پاتوژن‌های روده‌ای (نظیر سالمونلا و شیگلا) از ارگانیسم‌های کومنسال حساس به صفـــرا (نظیر باکتری‌هـــای گرم مثبـــت و برخی از گرم منفی‌های موجود در مجرای دستگاه گوارش (GI)) استفاده می‌گردد. بدین منظور استفاده از محیط‌های کشت که تخمیر لاکتـــوز و مقاومت به نمک‌های صفراوی را ارزیابی می‌کنند تست غربالگری ســـریع برای پاتوژن‌های روده‌ای است که به بیان دیگر شناســـایی آنها در نمونه‌های مدفوع اســـهالی مشکل می‌باشـــد. و در آنجا ارگانیسم‌های مختلف بسیاری ممکن است وجود داشته باشند. برخی از انتروباکتریاسه‌ها از قبیل کلبسیلا دارای ظاهر موکوئیدی (کلونی‌های مرطوب، برآمده، چسبناک) و دارای کپســـول (Capsule) برجسته‌ای هستند در حالی که ســـویه‌های دیگر را یک لایه چسبناک (Slime Layer) قابـــل انتشـــار شـــل احاطه کرده اســـت.

لیپوپلی ســـاکارید مقـــاوم به حـــرارت (Heat-stable Lipopolysaccharide (LPS)) مهمتریـــن آنتـــی‌ژن دیواره ســـلولی اســـت که از سه جزء تشـــکیل شده است: پلی ســـاکارید O سوماتیک (Somatic O Polysaccharide) در خارجی‌تریـــن لایـــه، یـــک پلـــی ســـاکارید مرکزی (Core Polysaccharide) مشـــترک همه انتروباکتریاســـیه (قبلاً آنتی ژن مشترک انتروباکتریال نامیده می‌شد)، و لیپید A (شکل ۲-۲۲). پلی ســـاکارید مرکزی برای طبقه بندی ارگانیسم به عنوان عضوی از انتروباکتریاسیه مهم می‌باشد، پلی ساکارید O برای طبقه بندی اپیدمیولوژیک سویه‌های موجود در یک گونه مهم می‌باشد، و بخش لیپید A در LPS مسئول فعالیت اندوتوکسینی بوده و یک فاکتور بیماریزایی مهم است.

طبقه‌بندی اپیدمیولوژیک (سرولوژیک) انتروباکتریاسیه براساس سه گروه بزرگ از آنتی ژن‌ها می‌باشد: پلی ساکاریدهای O سوماتیک (Somatic O Polysaccharide)، آنتی ژن‌های K کپســـولی (Capsular K Antigens) پلی ساکاریدهای اختصاصی تیپ ((Type-specific Polysaccharides)، و پروتئین‌هـــای H فلاژله باکتریایی. آنتی ژن‌های O اختصاصی ســـویه در هر جنس و گونـــه وجود دارند، اگر چـــه واکنش متقاطع میان جنس‌های بســـیار نزدیک (مثلاً *ســـالمونلا* با *سیتروباکتر*، *اشریشـــیا* با *شیگلا*) شایع اســـت. آنتی ژن‌های K به طور معمول برای تایپ بندی سویه استفاده نمی‌شوند، اما دارای اهمیت می‌باشـــند زیرا آن‌ها ممکن است با شناسایی آنتی ژن‌هـــای O تداخل نمایند. آنتی ژن‌های H (H Antigens) پروتئین‌های فلاژلین حســـاس به حـــرارت (Heat-labile Flagellin Proteins) می‌باشند. شناسایی این آنتی‌ژن‌های گوناگون جهت تحقیقات اپیدمیولوژیک دارای اهمیت بالینی ویژه‌ای اســـت. برخی گونه‌های بیماریزا باکتری‌ها مرتبط با



شکل ۲-۲۲. ساختار آنتی ژنی دیوارهٔ سلولی انتروباکتریاسیه.

سروتایپ‌های خاص O و H هستند (مانند اشریشیاکلی O157:H7 مرتبط با کولیت خونریزی دهنده است).

بیشتر انتروباکتریاسه‌ها به استثنای ایزوله‌های شایع *کلبسیلا* (*Klebsiella*)، *شیگلا* (*Shigella*) و یرسینیا (*Yersinia*)، متحرک هستند. سویه‌های متحرک با فلاژله پری تریش (Peritrichous Flagella) احاطه شده‌اند. بسیاری از انتروباکتریاسیه همچنین دارای فیمبریه (Fimbriae) (پیلی (Pili) نیز نامیده می‌شود) هستند، که به دو کلاس عمومی تقسیم بندی می‌شود: فیمبریه معمولی (Common Fimbriae) با واسطه کروموزوم، و پیلی جنسی (Sex Pili) که روی پلاسمید کد می‌شود. فیمبریه معمولی جهت توانایی باکتری در اتصال شدن به رسپتورهای (Receptors) اختصاصی سلول میزبان مهم می‌باشند در حالی که پیلی کونژوگیتیو یا جنسی (Sex or Conjugative Pili) انتقال ژنتیکی بین باکتری‌ها را تسهیل می‌نماید.

بیماریزایی و ایمنی

فاکتورهای بیماریزایی متعددی در اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه شناسایی شده‌اند. بعضی از آن‌ها در میان تمامی جنس‌ها مشترک می‌باشند (کادر ۲-۲۲) و بعضی فقط در سویه‌های بیماریزای مشخصی یافت می‌شوند.

اندوتوکسین

اندوتوکسین (Endotoxin) یک فاکتور بیماریزایی است که در میان باکتری‌های گرم منفی هوازی و بعضی باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی مشترک است. فعالیت این توکسین به جزء لیپید A (Lipid A) از LPS که در هنگام لیز باکتری آزاد می‌شود، بستگی دارد. بسیاری از تظاهرات سیستمیک عفونت‌های باکتریایی گرم منفی به وسیله اندوتوکسین آغاز می‌گردند که شامل فعال شدن کمپلمان، آزاد شدن سایتوکین‌ها، لوکوسیتوز، ترمبوسیتوپنی، انعقاد داخل عروقی منتشر، تب، کاهش گردش خون محیطی، شوک و مرگ می‌باشند.

کادر ۲-۲۲. فاکتورهای ویرولانس مرتبط با انتروباکتریاسیه

- اندوتوکسین
- کپسول
- تغییر فازی آنتی ژن
- سیستم ترشحی تیپ ۳
- مهار فاکتورهای رشد
- مقاومت در برابر کشندگی سرمی
- مقاومت ضد میکروبی

کپسول

انتروباکتریاسه‌های دارای کپسول به وسیله آنتی ژن‌های کپسولی هیدروفیلیک (Hydrophilic Capsular Antigens) که سطح هیدروفوبیک سلول فاگوسیت کننده را دفع می‌نمایند، از فاگوسیتوز محافظت می‌گردند. این آنتی ژن‌ها در عمل اتصال آنتی بادی‌ها به باکتری تداخل ایجاد می‌نمایند. آن‌ها همچنین ایمنی زاهای ضعیفی بوده و یا فعال کننده های ضعیف کمپلمان می‌باشند. در هر حال اگر آنتی بادی‌های ضد کپسولی اختصاصی در بدن بیمار تولید شوند نقش محافظتی کپسول کاهش می‌یابد.

تغییرات فاز آنتی ژنی

بیان آنتی‌ژن‌های O سوماتیک، آنتی ژن‌های K کپسولی و H فلاژله‌ای تحت کنترل ژنتیکی ارگانیسم می‌باشد. هر یک از این آنتی ژن‌ها می‌توانند متناوبا بیان شوند یا بیان نشوند (تغییر فاز [Phase Variation])، این رویکرد باکتری‌ها را از مرگ سلولی با واسطه آنتی بادی محافظت می‌نماید.

سیستم‌های ترشحی تیپ III

باکتری‌های مختلفی (نظیر *یرسینیا*، *سالمونلا*، *شیگلا*، *اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک*، *پسودوموناس* و *کلامیدیا*) دارای یک سیستم موثر مشترک برای تحویل فاکتورهای بیماریزایی خود به درون سلول‌های یوکاریوتی هدف می‌باشند. تصور می‌شود سیستم ترشحی تیپ III (Type III Secretion System) به عنوان یک سرنگ مولکولی، تقریبا از ۲۰ پروتئین تشکیل شده است که انتقال فاکتورهای بیماریزایی باکتری را به داخل سلول‌های میزبان تسهیل می‌کند. اگرچه فاکتورهای بیماریزایی و تاثیرات آن‌ها در بین باسیل‌های گرم منفی مختلف، متفاوت است، ولی مکانیسم عمومی که به وسیله آن

فاکتورهای بیماریزایی معرفی می‌شوند، یکسان است. در غیاب سیستم ترشحی نوع III، بیماریزایی باکتری‌ها کاهش می‌یابد.

مهار فاکتورهای رشد

مواد غذایی برای ارگانیسم‌ها در محیط‌های کشت غنی شده فراهم می‌شوند، اما باکتری‌ها در هنگام رشد در بدن موجود زنده، باید جمع‌آوری کننده‌های مواد غذایی باشند. آهن یک فاکتور رشد مهم و مورد نیاز برای باکتری‌ها است، اما در **پروتئین‌های هم** (نظیر هموگلوبین و میوگلوبین) و یا **پروتئین‌های شلاته کننده آهن** (نظیر ترانسفرین و لاکتوفرین) بصورت متصل وجود دارد. باکتری‌ها با تولید **سیدروفورهای** (Siderophores) رقابتی خود یا ترکیبات شلاته کننده آهن (نظیر **انتروباکتین** (Enterobactin) و **آئروباکتین** (Aerobactin)) اتصال را خنثی می‌کنند. آهن می‌تواند همچنین به وسیله همولیزین‌های تولیدی توسط باکتری‌ها از سلول‌های میزبان آزاد گردد.

مقاومت در برابر خاصیت کشندگی سرم

در حالیکه بسیاری از باکتری‌ها به سرعت از خون پاک می‌شوند، ارگانیسم‌های بیماریزا که قابلیت ایجاد عفونت سیستمیک را دارند، اغلب به کشندگی سرم مقاومند. کپسول باکتریایی می‌تواند ارگانیسم را از خاصیت کشندگی سرم محافظت کند، دیگر فاکتورها از اتصال اجزاء کمپلمان به باکتری‌ها و در نتیجه پاکسازی به واسطه کمپلمان جلوگیری می‌نمایند.

مقاومت در برابر عوامل ضد میکروبی

همان طوری که آنتی بیوتیک‌های جدید به سرعت مطرح می‌شوند، ارگانیسم‌ها نیز می‌توانند مقاومت به آن‌ها را در خود توسعه دهند. این مقاومت می‌تواند روی پلاسمیدهای قابل انتقال کد شود و بین گونه‌ها، جنس‌ها و حتی خانواده‌های باکتری‌ها مبادله گردد. در سال‌های اخیر کسب ژن‌های مقاوت سبب بوجود آمدن برخی انتروباکتریاسیه های مقاوم (بویژه کلبسیلا) به همه کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی شده است.

اشریشیاکلی

اشریشیاکلی مهمترین و شایع‌ترین عضو جنس *اشریشیا* می‌باشد. این ارگانیسم با بسیاری از بیماری‌های شامل گاستروانتریت و عفونت‌های خارج روده‌ای از قبیل عفونت‌های مجرای ادراری (UTIs)، مننژیت، و سپسیس مرتبط می‌باشد. تعدادی از سویه‌های قادر به ایجاد بیماری هستند و برخی از سروتیپ‌ها با بیماریزایی شدیدتر (نظیر *اشریشیاکلی* O157 که شایع ترین عامل کولیت هموراژیک و سندروم اورمی همولیتیک می‌باشد [HUS]) همراه می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

اشریشیاکلی دارای طیف وسیعی از فاکتورهای بیماریزایی می‌باشد (جدول ۲-۲۲). علاوه بر فاکتورهای مشترکی که در تمام اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه وجود دارد، سویه‌های اشریشیاکلی دارای فاکتورهای ویرولانس اختصاصی هستند که می‌توان آنها را در دو دسته یعنی ادهسین‌ها و اگزوتوکسین‌ها قرار داد. عملکرد این فاکتورها با جزئیات بیشتر در فصل‌های آینده شرح داده می‌شود.

اپیدمیولوژی

تعداد باکتری‌های گونه *اشریشیاکلی* در مجرای گوارشی (GI) بسیار زیاد است. گرچه این ارگانیسم‌ها زمانی که روده‌ها سوراخ شده و باکتری‌ها وارد حفره صفاقی شوند، می‌توانند به صورت فرصت طلب بیماریزا باشند، امّا *اشریشیاکلی* اغلب عامل بیماری گاستروانتریت و خارج روده‌ای می‌باشد به این علت که آن‌ها فاکتورهای ویرولانس را توسط پلاسمیدها، و دی‌اُکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) باکتریوفاژها به دست می‌آورند. قابلیت *اشریشیاکلی* به عنوان یک عامل بیماریزا به این علت است که: (۱) شایع‌ترین باسیل گرم منفی است که از بیماران دارای سپسیس جدا شده است (شکل ۳-۲۲)، (۲) اشریشیاکلی مسئول ایجاد بیشتر از ۸۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری (UTIs) اکتسابی از جامعه است و نیز مسئول بیشتر عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان می‌باشد، و (۳) اشریشیاکلی عامل غالب ایجاد کننده گاستروانتریت می‌باشد. بیشتر عفونت‌ها (به استثناء

جدول ۲-۲۲. فاکتورهای ویرولانس اختصاصی مرتبط با اشریشیاکلی

باکتری‌ها	ادهسین‌ها	اگزوتوکسین‌ها
ETEC	آنتی ژن‌های فاکتور کلونیزاسیون (CFA/I، CFA/II، CFA/III)	توکسین حساس به حرارت (Heat-labile Toxin (LT-1))، توکسین مقاوم به حرارت (Heat-stable Toxin [STa])
EPEC	پیلی تشکیل دهنده دسته (BFP)، (Bundle-forming Pili (Bfp))، اینتیمین (Intimin)	
EAEC	فیمبریه اتصالی تجمع کننده (Aggregative Adherence Fimbriae [AAF/I, AAF/II, AAF/III])	توکسین مقاوم به حرارت انترواگرگیتیو (Enteroaggergative Heat-stable Toxin)، توکسین کد شونده توسط پلاسمید (Plasmid Encoded Toxin)
STEC	پیلی تشکیل دهنده دسته (BFP)، اینتیمین (Intimin)	توکسین‌های شیگا (Shiga toxins [Stx-1, Stx-2])
EIEC	آنتی ژن پلاسمیدی مهاجم (Invasive plasmid antigen)	همولیزین (Hemolysin [HlyA])
یوروپاتوژن‌ها	پیلی P (P Pili)، فیمبریه Dr (Dr Fimbriae)	

BFP، پیلی تشکیل دهنده دسته؛ EAEC، ایکلای انترواگرگیتو؛ EHEC، ایکلای انتروهموراژیک؛ EIEC، ایکلای انتروواینویسیو؛ EPEC، ایکلای انتروپاتوژنیک؛ ETEC، ایکلای انتروتوکسوژنیک. STEC، ایکلای تولیدکننده توکسین شیگا

مننژیت نوزادان (Neonatal Meningitis) و گاستروانتریت (Gastroenteritis)) به صورت درون زا (Endogenous) می‌باشند. به این معنی که *اشریشیاکلی* که به عنوان بخشی از فلور طبیعی میکروبی بدن بیمار است، در هنگام کاهش ایمنی بدن (برای مثال، از طریق تروما یا سرکوب ایمنی) قادر به ایجاد عفونت می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

گاستروانتریت

سویه‌هایی از *اشریشیاکلی* که سبب گاستروانتریت می‌شوند به پنج گروه اصلی تقسیم بندی می‌شوند در این فصل روی پنج مورد از این گروه‌ها تمرکز خواهد شد: *اشریشیاکلی* انتروتوکسیژنیک، انتروپاتوژنیک، انترواگرگیتیو،



شکل ۳-۲۲. میزان شیوع انتروباکتریاسیه مرتبط با باکتریمی.

تولیدکننده توکسین شیگا و انترواینوسیو (EIEC) (جدول ۲-۲۲). سه گروه اول عمدتاً سبب اسهال ترشحی می‌گردند و روده باریک (Small Intestine) را درگیر می‌کنند و دو گروه بعدی عمدتاً روده بزرگ (Large Intestine) را درگیر می‌کنند.

اشریشیاکلی انتروتوکسیژنیک

اشریشیاکلی انتروتوکسیژنیک ([ETES](Enterotoxigenic *E. coli*) یکی از شایع‌ترین عوامل ایجادکننده بیماری اسهال باکتریایی در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (تخمین زده می‌شود که سالانه ۸۴۰ میلیون مورد بیماری رخ می‌دهد) و تخمین زده می‌شود که ۳۰ درصد مسافرانی که به این کشورها مسافرت می‌کنند دارای بیماری اسهالی هستند. از آنجایی که میزان تلقیح موردنیاز برای ایجاد بیماری بالا است عفونت‌ها عمدتاً از طریق مصرف غذا یا آب آلوده به مدفوع کسب می‌شوند. انتقال بیماری از فردی به فردی دیگر رخ نمی‌دهد. اسهال ترشحی (Secretory Diarrhea) ایجاد شونده به وسیله ETEC بعد از دوره کمون ۱ تا ۲ روزه پیشرفت می‌کند و به طور متوسط ۳ تا ۵ روز باقی می‌ماند. علائم (اسهال آبکی، دردهای شکمی و به میزان کمتر تهوع و استفراغ) در این بیماران شبیه اسهال ناشی از ویبریو کلرا بوده ولی

جدول ۳-۲۲. گاسترو انتریت ناشی از اشریشیاکلی

ارگانیسم	مکان عمل	بیماری	پاتوژنز	تشخیص
انتروتوکسیژنیک اشریشیاکلی (ETEC)	روده کوچک	اسهال مسافران، اسهال نوزادان در کشورهای در حال توسعه، اسهال آبکی، استفراغ، درد شکمی، تهوع، تب با درجه پایین	انتروتوکسین‌های مقاوم به حرارت / یا حساس به حرارت وابسته به پلاسمید که افزایش ترشح مایعات و الکترولیت‌ها را تحریک می‌کنند.	اغلب طغیان‌ها در ایالات متحده توسط سویه‌های تولیدکننده ST ایجاد می‌شود؛ دو آزمایش ایمنواسی تجاری جهت تشخیص ST در کشت‌های براث موجود می‌باشد؛ پروب‌های مولکول‌های برای ST و LT باکتریهای کشت داده شده در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی در دسترس است؛ آزمون‌های PCR برای نمونه‌های کلینیکی استفاده می‌شود.
انتروپاتوژنیک اشریشیاکلی (EPEC)	روده کوچک	اسهال نوزادان در کشورهای عقب مانده، اسهال آبکی، استفراغ، مدفوع غیر خونی اعتقاد بر این است که در ایالات متحده آمریکا نادر است	هیستوپاتولوژی A/E واسطه به پلاسمید همراه با تخریب ساختار میکروویلی‌ها که منجر به سوء جذب و اسهال می‌شود.	اتصال مشخص به سلولهای HEp-2 یا Hela؛ پروب‌ها و آزمون‌های تکثیری برای پیلی تشکیل دهنده دسته کد شده توسط پلاسمید و اهداف ژنی در جزیره بیماریزایی لوکوس تخریب‌کننده انتروسیت توسعه یافته‌اند.
انترواگرگیتیو اشریشیاکلی (EAEC)	روده کوچک	اسهال نوزادان در کشورهای عقب مانده، اسهال مسافران، اسهال آبکی پایدار همراه با استفراغ، دهیدراتاسیون و تب با درجه پایین	چسبندگی تجمع یابنده وابسته به پلاسمید باسیل‌ها (آجرهای انباشته روی هم) همراه با کوتاه شدن میکروویلی‌ها، انفیلتراسیون تک هسته ای‌ها، خونریزی و کاهش جذب مایعات	اتصال مشخص به سلولهای HEp-2. پروب DNA و آزمون‌های تکثیری برای پلاسمید محافظت شده توسعه یافته‌اند.
اشریشاکلی تولید کننده توکسین شیگا (STEC)	روده بزرگ	اسهال آبکی اولیه که متعاقبا با اسهال شدید خونی، (کولیت هموراژیک) با کرامپ‌های شدید شکمی، تب مختصر یا بدون تب، ممکن است به سمت سندروم اورمی همولیتیک (HUS) پیشرفت نماید.	STEC از EPEC منشأ گرفته است، ضایعات A/E همراه با تخریب میکروویلی‌های روده ایجاد شده و در نتیجه جذب کاهش می‌یابد. پاتولوژی توسط توکسین‌های سایتوتوکسیک شیگا (Stx1 و Stx2) ایجاد می‌شود که سنتز پروتئین را تخریب می‌کند.	غربالگری O157:H7 توسط سوربیتول مک کانکی آگار؛ توسط سروتایپینگ تائید می‌شود؛ ایمنواسی‌ها (الایزا، لاتکس آگلوتیناسیون) برای تشخیص توکسین های Stx در نمونه‌های مدفوعی و باکتریهای کشت یافته وجود دارند؛ پروب‌های DNA و آزمون‌های تکثیری برای ژن‌های Stx توسعه یافته اند.
انترواینویسیو اشریشیاکلی (EIEC)	روده بزرگ	بیماری در کشورهای در حال توسعه، تب، کرامپ، اسهال آبکی، ممکن است به سمت دیسانتری با مدفوع خونی اندک پیشرفت نماید.	تهاجم وابسته به پلاسمید و تخریب سلول‌های اپی تلیال آستر کولون	تست سرنی (Sereny Test) (کراتوکونژنکتیویت خوکچه هندی)؛ آزمایش پلاک در سلول‌های Hela؛ پروب‌ها و آزمون‌های تکثیر برای ژن‌های تنظیم کننده تهاجم (نمی‌تواند EIEC را از شیگلا افتراق دهد).

A/E، اتصالی/ تخریبی؛ **DNA**، اسید داکسی ریبونوکلئیک؛ **ELISA**، آزمایش ایمنوسوربنت متصل شده به آنزیم؛ **LT**، توکسین حساس؛ **PCR**، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز؛ **ST**، مقاوم به حرارت.

معمولاً ملایم‌تر از آن می‌باشد. اگرچه میزان مرگ و میر در افراد دارای سوء تغذیه و در کسانی که دارای بیماری‌های زمینه‌ای هستند به ویژه بچه‌ها و افراد مسن بالا است.

بیماری نیاز به اتصال باکتریایی به اپی‌تلیوم روده کوچک به وسیله پروتئین‌های سطح باکتریایی (فاکتورهای کلونیزاسیون [CFs]) و تولید انتروتوکسین‌های مقاوم به حرارت و حساس به حرارت دارد. ژن‌های فاکتورهای کلونیزاسیون و انتروتوکسین‌ها روی پلاسمید قابل انتقال (Transmissible Plasmid) کد شده‌اند. فاکتورهای کلونیزاسیون به خانواده‌هایی تقسیم‌بندی می‌شوند. (CFA/I، CFA/II، CFA/IV شایع‌ترین آنها هستند) و علاوه بر این با استفاده از خصوصیات آنتی‌ژنی (آنتی‌ژن‌های سطح کلای [(Coli Surface Antigens (CSs]) آنها نیز تقسیم‌بندی می‌گردند. بیش از ۲۰ فاکتور کلونیزاسیون CS شناخته شده‌اند و اختصاصیت میزبان به وسیله تمایل آنها به گیرنده‌های روی سلول‌های میزبان تعیین می‌شود.

ETEC دو دسته از انتروتوکسین‌ها را تولید می‌کند: **توکسین‌های حساس به حرارت (Heat-labile Toxins [LT-I ، LT-II])** و **توکسین‌های مقاوم به حرارت (Heat-stable Toxins [STa ، STa])**. توکسین مقاوم به حرارتSTa اما نه STb، نیز با بیماری انسان در ارتباط می‌باشد و در ۷۵ تا ۸۰ درصد سویه‌های ETEC به تنهایی یا همراه با LT یافت می‌شود و به طور شایع‌تری مسئول بیماری شدید در مقایسه با سویه‌های ETEC که دارای LT به تنهایی هستند، می‌باشد. STa یک پپتید منومر کوچک (Small Monomeric Peptide) است که به رسپتور درون غشایی گوانیلات سیکلاز C (Guanylate Cyclase C) روی اپی‌تلیوم روده‌ای متصل شده و منجر به **افزایش گوانوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic Guanosine Monophosphate [cGMP])** و به دنبال آن ترشح بیش از حد مایعات و بنابراین مهار جذب مایع می‌شود. از توکسین‌های حساس به حرارت، LT-I به طور شایع‌تری مرتبط به بیماری انسان است. LT–I از نظر ساختاری و عملکردی شبیه توکسین کلرا (Cholera Toxin) [۸۰ درصد هومولوژی] می‌باشد. این توکسین از یک زیر واحد A و پنج زیر واحد B یکسان تشکیل شده است. زیر واحدهای B به همان گیرنده توکسین کلرا (گانگلیوزیدهای GM1 [GM1 gangliosides]) و همچنین دیگر گلیکوپروتئین‌های سطحی روی سلول‌های اپیتلیال روده کوچک متصل می‌شوند. پس از اندوسیتوز، زیر واحد A از LT–I از عرض غشاء واکوئل عبور می‌کند و با پروتئین غشایی (Gs) که تنظیم کننده آدنیل سیکلاز است، تداخل می‌کند. اثر اصلی این تداخل **افزایش سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic Adenosine Monophosphate [cAMP])** و در نتیجه آن افزایش ترشح یون کلر و کاهش جذب یون‌های کلر و سدیم می‌باشد. این تغییرات به صورت یک اسهال آبکی تظاهر می‌یابد. تماس با توکسین همچنین ترشح پروستاگلاندین و تولید سایتوکین‌های التهابی را تحریک می‌کند که در نتیجه مایعات بیشتری از دست می‌رود.

اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک. دو گروه اشریشیاکلی (اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک [EPEC] و برخی سویه‌های اشریشیاکلی تولید کننده توکسین شیگا [STEC]) مسئول بیماری روده‌ای دارای دسته‌ای از ژن‌های بیماریزایی هستند که روی جزایر بیماریزایی کروموزومی تحت عنوان **لوکوس تخریب‌کننده انتروسیت (Locus of Enterocyte Effacement [LEE])** قرار گرفته‌اند. باکتری‌های موجود در گروه EPEC هتروجنوس اولین سویه‌های اشریشیاکلی مرتبط با طغیان‌های بیماری اسهالی گزارش شده در سال‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ بودند. آنها در ابتدا به وسیله سروتایپ‌های خاص مسئول هر بیماری شناسایی شدند اما هم‌اکنون به وسیله (۱) وجود LEE و (۲) عدم وجود توکسین شیگا شناسایی می‌گردند. علاوه بر این EPEC بر اساس داشتن یا نداشتن **پلاسمید فاکتور اتصالی اشریشیاکلی (E.coli Adherence Factor [eaf] Plasmid)** به سویه‌های تیپیک (Typical) و غیرتیپیک (Atypical) تقسیم‌بندی می‌شوند. بیماری اسپورادیک و طغیان‌ها در کشورهای توسعه‌یافته نسبتاً غیرشایع هستند و هم اکنون تنها به طور اسپورادیک در کشورهای فقیر گزارش شده‌اند و بیماری عمدتا در نوزادان رخ داده و معمولاً توسط سویه‌های آتیپیک ایجاد می‌شود. بیماری از طریق تماس مدفوعی – دهانی با سطوح یا محصولات غذایی آلوده انتقال می‌یابد. انسان‌ها تنها منبع سویه‌های تیپیک هستند در حالیکه هم انسان‌ها و هم میزبان‌های حیوانی مخازن سویه‌های آتیپیک هستند.

بیماری با اتصال باکتری به سلول‌های اپیتلیال روده

کوچک و به دنبال آن تخریب میکروویلی‌ها) هیستوپاتولوژی اتصال/ تخریبی [A/E] (Attachment/Effacement Histopathology) آغاز می‌گردد. تجمع آغازین EPEC تیپیک که منجر به تشکیل میکروکلونی‌هایی روی سطح سلول اپی تلیال می‌شود به واسطه پیلی تشکیل دهنده دسته (Bundle Forming Pilli [BFP]) کد شونده توسط پلاسمید انجام می‌گردد. این پلاسمید در EPEC آتیپیک (Atypical EPEC) وجود ندارد. مراحل بعدی اتصال به وسیله ژن‌های کد شونده روی لوکوس جزیره بیماریزایی LEE (LEE Pathogenicity Island) تنظیم می‌شود. این جزیره که متشکل از بیش از ۴۰ ژن می‌باشد مسئول اتصال و تخریب سطح سلول میزبان است. به دنبال اتصال سست به واسطه BFP، ترشح فعال پروتئین‌ها به درون سلول‌های اپیتلیال میزبان به وسیله سیستم ترشحی تیپ III باکتریایی صورت می‌پذیرد. یک پروتئین به نام گیرنده اینتیمین انتقال یافته (Translocated intimin receptor [Tir]) در غشاء سلول‌های اپیتلیال وارد می‌گردد و به عنوان یک گیرنده برای یک ادهسین باکتریایی غشاء خارجی به نام اینتیمین (Intimin) عمل می‌کند. نتایج حاصله از اتصال اینتیمین به Tir، پلی مریزه شدن اکتین (Polymerization of Actin) و تجمع عناصر اسکلت سلولی زیر باکتری اتصال یافته، از دست رفتن یکپارچگی سطح سلول و در نتیجه مرگ سلول می‌باشد.

بیماری عمدتاً در بچه‌های دارای سن کمتر از ۲ سال رخ می‌دهد و به وسیله اسهال آبکی که ممکن است شدید و طولانی مدت باشد شناسایی می‌شود و اغلب همراه با تب و استفراغ است. شروع بیماری ممکن است سریع و در طی چند ساعت پس از مصرف EPEC باشد، اگرچه اغلب عفونت‌ها پس از چند روز برطرف می‌شوند اما اسهال پایدار که نیاز به بستری شدن داشته باشد ممکن است اتفاق بیافتد.

اشریشیاکلی انترواگرگیتیو

اشریشیاکلی انترواگرگیتیو (Enteroaggregative E.coli [EAEC]) مجموعه‌ای هتروجنوس از سویه‌ها هستند که به وسیله آگلوتیناسیون خودبخودی آنها در آرایشی شبیه به آجرهای روی هم چیده شده (Stacked-brick Arrangement) روی اپی‌تلیوم روده کوچک و برخی موارد کولون شناسایی می‌شوند. شیوع بیماری ناشی از EACE نامشخص است زیرا مارکر ملکولی منفردی برای این باکتری‌ها کشف نشده است. ژن‌های کدکننده ادهسین‌ها، توکسین‌ها شامل توکسین شیگا و سایر پروتئین‌های بیماریزایی در بین EAEC بسیار متغیر هستند. از اینرو آنالیز مفهومی طغیان‌ها هم در کشورهای توسعه‌یافته و هم در کشورهای در حال توسعه نشان داده که این باکتری‌ها شایع هستند. همچنین شیوع گاستروانتریت ناشی از EAEC در ایالات متحده آمریکا، اروپا و ژاپن گزارش شده است و احتمالاً یک عامل مهم ایجاد کننده اسهال دوره بچگی در کشورهای توسعه یافته است. اینها یکی از معدود باکتری‌های مرتبط با اسهال مزمن (Chronic Diarrhea) و تأخیر سایتوکین تحریک می‌شود که نتیجه آن فُراخوانی نوتروفیل و پیشرفت به سمت اسهال التهابی است. بیماری به وسیله اسهال ترشحی آبکی و اغلب همراه با سلول‌های التهابی و به وسیله تب، تهوع، استفراغ و درد شکمی مشخص می‌شود. این فرایند می‌تواند حاد باشد یا به سمت اسهال پایدار به ویژه در بچه‌ها و بیماران عفونی شده با HIV پیشروی کند.

اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا

نامگذاری این گره اشریشیاکلی گیج کننده است و نام‌های اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا (Shiga Toxin-Producing E.coli [STEC])، *اشریشیاکلی* تولیدکننده وروتوکسین (Verotoxin-producing *E.coli* [VTEC]) و اشریشیاکلی خونریزی‌دهنده روده (Entetohemorrhagic *E.coli* [EHEC]) به آنها نسبت داده می‌شود. به منظور تفهیم نسبی VTEC یک نام قدیمی محسوب می‌گردد و EHEC به عنوان زیرمجموعه STEC در نظر گرفته می‌شود. همه اعضاء این گروه به وسیله داشتن شیگاتوکسین یک (Stx1) یا شیگاتوکسین دو (Stx2) شناسایی می‌شوند. برخی، اما نه همه، سویه‌های EHEC در واقع LEE مثبت (LEE Positive) بوده و تشکیل سایتوپاتولوژی A/E همانند سویه‌های EPEC را می‌دهند. علاوه بر این طبقه‌بندی ETEC پیچیده است زیرا شایع‌ترین سروتایپ مرتبط با بیماری انسان O157:H7 است و تلاش‌های اولیه برای تشخیص بیماری بر این

مورد بالینی ۱-۲۲. شیوع چندمنطقه ای عفونت‌های ناشی از اشریشیاکلی تولیدکننده شیگاتوکسین

در سال ۲۰۰۶، اشریشیاکلی O157 مسئول یک شیوع گاستروانتریت چندمنطقه‌ای بزرگ بود. این شیوع با آلودگی اسفناج مرتبط بود به طوری که کلاً ۱۷۳ مورد بیماری در ۲۵ منطقه در طی یک دوره ۱۸ روزه گزارش گردید. این شیوع منجر به بستری شدن بیش از ۵۰ درصد بیماران با بیماری تایید شده، میزان ۱۶ درصد سندرم اورمی همولیتیک و یک مورد مرگ گردید. علی رغم توزیع گسترده اسفناج آلوده، گزارش شیوع و شناسایی سریع اینکه اسفناج مسئول آلودگی می‌باشد سریعاً منجر به جمع‌آوری اسفناج از مغازه‌های بقالی و خاتمه پیدا نمودن این شیوع گردید. این شیوع شرح می‌دهد که چگونه آلودگی محصولات غذایی حتی با تعداد اندکی از ارگانیسم‌ها می‌تواند منجر به گسترش شیوع ارگانیسم بیماریزا خاص نظیر سویه‌های EHEC گردد.

اساس بودند که اگر پاتوژن مورد ظن این سروتایپ بود تعیین شود. هم‌اکنون مشخص شده که اگرچه O157:H7 شایع‌ترین سروتایپ مرتبط با بیماری شدید انسان است اما کمتر از ۵۰ درصد سروتایپ‌های مسئول بیماری را به خود اختصاص می‌دهد. علاوه بر این سروتایپ‌های شایع با توجه به ناحیه جغرافیایی بسیار متغیر خواهند بود. از اینرو تشخیص بیماری STEC هم‌اکنون بر پایه شناسایی توکسین‌های شیگا می‌باشد تا اینکه بخواهد بر پایه سرتایپینگ ایزوله‌های موردظن باشد (مورد بالینی ۱-۲۲).

برنامه‌های ملی مختلفی در ایالات متحده آمریکا، کانادا، اروپا و استرالیا برای بیماری‌های منتقل شونده از طریق غذا پایه‌ریزی شده‌اند و گسترش شیوع بیماری STEC را در این کشورها و همچنین در کشورهای دیگری که در آنجا طغیان‌ها ثبت شده‌اند را به صورت مستند ارائه کرده‌اند. تخمین زده می‌شود که این باکتری‌ها سالانه سبب ۷۳۰۰۰ عفونت و ۶۰ مورد مرگ در ایالات متحده آمریکا می‌گردند. بیماری ناشی از EHEC بیشتر در ماه‌های گرم سال شایع بوده و بالاترین میزان شیوع آن در بچه‌های کمتر از ۵ سال است. در بیشتر موارد بیماری، افراد مبتلا از گوشت خام گاو یا تولیدات گوشتی دیگر، آب، شیر غیر پاستوریزه، آب میوه‌ها (مثلا شراب، تهیه شده از سیب آلوده به مدفوع گوساله)، سبزیجات خام از قبیل اسفناج، و میوه‌ها استفاده کرده‌اند. مصرف کمتر از ۱۰۰ باکتری می‌تواند بیماری ایجاد نماید و گسترش فرد به فرد رخ می‌دهد.

بیماری ایجاد شونده به وسیله STEC از اسهال خفیف ساده تا کولیت هموراژیک (Hemorrhagic Colitis) با درد شدید شکمی و اسهال خونی متغیر است. به صورت اولیه اسهال با درد شکمی پس از دوره کمون ۳ تا ۴ روزه در بیماران گسترش می‌یابد. استفراغ تقریبا در نیمی از بیماران دیده می‌شود اما یک تب بالا معمولا وجود ندارد. در طی ۲ روز پس از شروع بیماری در ۳۰ تا ۶۵ درصد بیماران به طرف اسهال خونی با درد شکمی شدید پیش می‌روند. بهبودی کامل علائم به طور تیپیک پس از ۴ تا ۱۰ روز در بیشتر بیماران درمان نشده رخ می‌دهد. سندروم اورمی همولیتیک (Hemolytic Uremic Syndrome [HUS]) یک اختلال است که به وسیله نقص کلیوی حاد (Acute Renal Failure)، ترومبوسایتوپنی (Thrombocytopenia) و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (Microangiopathic Hemolytic Anemia) مشخص می‌گردد و یک عارضه در ۵ تا ۱۰ درصد بچه‌های آلوده شده کمتر از ۱۰ سال است. در بیشتر بیماران درمان نشده بهبودی علائم در بیماری غیرپیچیده پس از ۴ تا ۱۰ روز رخ می‌دهد با این وجود مرگ می‌تواند در ۳ تا ۵ درصد بیماران مبتلا به HUS اتفاق بیافتد و نیز عوارض شدید (نظیر اختلالات کلیوی، افزایش فشار خون، تظاهرات سیستم عصبی مرکزی (CNS)) می‌تواند در بیشتر از ۳۰ درصد بیماران HUS رخ دهد.

Stx-1 اساسا شبیه توکسین شیگا تولید شونده توسط *شیگلا دیسانتری* می‌باشد (بنابراین نام آن از اینجا منشاء گرفته است.)، Stx-2 دارای ۶۰ درصد هومولوژی می‌باشد. هر دو توکسین به وسیله باکتریوفاژهای لیزوژنیک (Lysogenic Bacteriophages) کسب می‌گردند. هر دو دارای یک زیر واحد A و ۵ زیر واحد B هستند. زیر واحد B به گلیکولیپید خاصی روی سلول میزبان (گلوبوتری آسیل سرامید (Globotriaosylceramide)، یا Gb3) متصل می‌گردد. غلظت بالایی از گیرنده‌های Gb_3 در پرزهای روده‌ای و سلول‌های اندوتلیال کلیوی یافت می‌شود. پس از اینکه زیر واحد A وارد شد، به دو مولکول شکسته می‌شود و قطعه A_1 به قسمت 28S اسید ریبونوکلئیک ریبوزومی (rRNA) متصل گشته و سبب توقف سنتز پروتئین می‌گردد. سویه‌های EHEC که دارای هر دو توکسین‌های شیگا و فعالیت

چسبندگی و محو کنندگی هستند بیماریزاتر از سویه‌هایی می‌باشند که فقط یک توکسین شیگا را تولید می‌نمایند.

HUS ترجیحا با تولید توکسین Stx-2 مرتبط می‌باشد و نشان داده شده است که تخریب کننده سلول‌های اندوتلیال گلومرولی می‌باشد. آسیب به سلول‌های اندوتلیال منجر به فعال شدن پلاکت‌ها و رسوب ترومبین می‌گردد که در نتیجه آن فیلتراسیون گلومرولی کاهش می‌یابد و نقص کلیوی حاد رخ می‌دهد. توکسین‌های شیگا همچنین بیان سایتوکین‌های التهابی (فاکتور نکروز دهنده توموری گاما ([TNF-γ]) و اینترلوکین ۶ ([IL-6]) را تحریک می‌نمایند که بیان زیرواحد B گیرنده Gb_3 را افزایش می‌دهند.

اشریشیاکلی انترواینویسیو

سویه‌های اشریشیاکلی انترواینویسیو (Enteroinvasive E. coli [EIEC]) هم در کشورهای توسعه یافته و هم در کشورهای در حال توسعه نادر می‌باشند. سویه‌های بیماریزا اصولا با سروتیپ‌های O اندکی شامل: O124، O143، و O164 مرتبط می‌باشند. سویه‌ها از نظر خصوصیات پاتوژنیک و فنوتیپیک بسیار به شیگلا نزدیک می‌باشند. باکتری‌ها توانایی حمله و تخریب سلول‌های اپیتلیوم کولون و ایجاد بیماری که بصورت اولیه به شکل اسهال آبکی بروز می‌نماید را دارند. تعداد اندکی از بیماران به سمت فرم دیسانتری بیماری متشکل از تب، دردهای شکمی، خون و لکوسیت‌ها در نمونه‌های مدفوعی، پیشرفت می‌کنند.

یک سری از ژن‌های موجود بر روی یک پلاسمید (ژن‌های pInv [pInv Genes])، تهاجم باکتریایی به سلول‌های اپیتلیال کولون را واسطه گری می‌نمایند. باکتری سپس واکوئل‌های فاگوسیتی را لیز نموده و در داخل سیتوپلاسم سلول تکثیر می‌یابد. جابجایی در داخل سیتوپلاسم سلول میزبان و همچنین سلول‌های اپیتلیال مجاور به وسیله تشکیل دم‌های اکتین (Actin Tails) (شبیه آنچه در *لیستریا* مشاهده می‌شود) تنظیم می‌گیرد. این روند تخریب سلول‌های اپی تلیال و ارتشاح سلول‌های التهابی می‌تواند به سمت زخم کولون پیشرفت نماید.

عفونت‌های خارج روده ای

عفونت مجرای ادراری

اغلب باسیل‌های گرم منفی ایجاد کننده UTIs که از کولون منشاء می‌گیرند، مجرای ادراری را آلوده کرده و به سمت مثانه بالا می‌روند و ممکن است به کلیه‌ها و پروستات نیز مهاجرت نمایند. اگرچه بیشتر سویه‌های اشریشیاکلی قادر به ایجاد عفونت دستگاه ادراری (UTIs) هستند، ولی بیماری ناشی از سروگروه‌های خاص شایع‌تر می‌باشد. این باکتری‌ها مخصوصا به علت توانایی آنها در تولید فاکتورهای چسبندگی (عمدتا پیلی P ، AAF/I ، AAF/III و Dr) که سبب اتصال باکتری به پوشش سلول مثانه و مجاری فوقانی ادراری (مانع از حذف باکتری به هنگام تخلیه ادرار می‌شود) می‌شوند و همچنین همولیزین HlyA (Hemolysin HlyA) که اریتروسیت‌ها و هم دیگر انواع سلول‌ها را لیز می‌کنند (منجر به آزاد شدن سایتوکین‌ها و تحریک پاسخ التهابی می‌شود)، بیماریزا می‌باشند.

مننژیت نوزادان

اشریشیاکلی و گروه B استرپتوکوکوس عامل اغلب عفونت‌های CNS در کودکان با سن کمتر از یک ماه هستند. تقریبا ۷۵ درصد از سویه‌های *اشریشیاکلی* دارای آنتی ژن K_1 کپسولی (K1 Capsular Antigen) می‌باشند. این سروگروه به طور شایع در مجاری گوارشی زنان حامله و کودکان تازه متولد شده نیز وجود دارد. با این وجود، دلیل تمایل این سروگروه برای عبور از سد مغزی خونی و ایجاد مننژیت در نوزادان تازه متولد شده، مشخص نشده است.

سپتی سمی

به طور معمول، سپتی سمی ایجاد شده توسط باسیل‌های گرم منفی مانند اشریشیاکلی از عفونت‌های مجرای ادراری یا گوارشی منشاء می‌گیرد (به عنوان مثال سوراخ شدن روده منجر به عفونت داخل شکمی می‌گردد). در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی یا عفونت اولیه در ناحیه شکم یا سیستم عصبی مرکزی (CNS)، میزان مرگ و میر ناشی از سپتی سمی اشریشیاکلی بالا است.

سالمونلا

طبقه‌بندی تاکسونومیک جنس سالمونلا گیج کننده است. مطالعات هومولوژی DNA نشان داده است که بیشترین ایزوله‌های مهم بالینی متعلق به گونه‌های سالمونلا انتریکا می‌باشد. تنها برای این‌گونه بیش از ۲۵۰۰ سروتیپ منحصربفرد شرح داده شده است، این سروتیپ‌ها معمولا به عنوان گونه‌های مجزایی (مثلا *سالمونلا تایفی*، *سالمونلا کلراسوئیس*، *سالمونلا تایفی موریوم* و *سالمونلا انتریتیدیس*) لیست شده‌اند. این نامگذاری صحیح نمی‌باشد. برای مثال، نام گذاری صحیح به صورت سالمونلا انتریکا سرووار تایفی (*Salmonella enterica*, serovar. Typhi) می‌باشد. در تلاش برای جلوگیری از سردرگمی و حفظ اسامی تاریخی، سروتیپ‌های منفرد را امروزه معمولاً به این صورت می‌نویسند که نام سروتایپ با حرف بزرگ و غیر ایتالیک نوشته می‌شود. برای مثال *سالمونلا انتریکا* سرووار تایفی (*Salmonella enterica*, serovar. Typhi) معمولا به صورت *Salmonella* Typhi نامگذاری می‌گردد. به منظور ایجاد هماهنگی، در این فصل این نامگذاری استفاده خواهد شد.

بیماریزایی و ایمنی

سالمونلا پس از بلع و عبور از میان معده، به مخاط روده کوچک (Small Intestine) متصل گشته و به سلول‌های M (M [Microfols] Cells) قرار گرفته در پلاک‌های پایر و همچنین به انتروسیت‌ها حمله می‌کند. باکتری‌ها درون واکوئل اندوسیتوزی یعنی جایی که تکثیر می‌یابد، باقی می‌ماند. همچنین این باکتری‌ها می‌توانند در میان سیتوپلاسم جابجا شده و به درون خون و سیستم لنفاوی آزاد گردند. تنظیم اتصال، بلعیده شدن و تکثیر به طور عمده به وسیله دو دسته بزرگ از ژن‌ها (جزایر بیماریزایی I و II روی کروموزوم باکتریایی کنترل می‌گردد. جزیره بیماریزایی I (Pathogenicity Island I) پروتئین‌های تهاجمی ترشح شده توسط سالمونلا (Salmonella - secreted invasion proteins (Ssps)) و سیستم ترشحی تیپ III که پروتئین‌ها را به درون سلول میزبان تزریق می‌نماید، کد می‌کند. جزیره بیماریزایی II (Pathogenicity Island II) دارای ژن‌هایی است که به باکتری اجازه می‌دهد از پاسخ ایمنی میزبان فرار نماید و سیستم ترشحی تیپ III ثانویه را برای این عمل کد می‌کند. پاسخ التهابی، عفونت را به مجرای معدی روده‌ای محدود نموده و سبب رهایی پروستاگلاندین‌ها و تحریک cAMP و ترشح فعال مایع می‌گردد.

اپیدمیولوژی

سالمونلا در واقع می‌تواند همه حیوانات از جمله ماکیان، خزندگان، حیوانات اهلی، جوندگان، چهارپایان اهلی، پرندگان و انسان‌ها کلونیزه نماید. گسترش حیوان به حیوان و استفاده از غذاهای دامی آلوده به *سالمونلا* یک مخزن حیوانی را نگه می‌دارد. سروتیپ‌هایی مانند: *سالمونلا تایفی*، *سالمونلا* پاراتایفی بسیار با انسان سازگار هستند و در میزبانان غیر انسانی ایجاد بیماری نمی‌کنند. دیگر سویه‌های سالمونلا (مثلا: *سالمونلا* کلراسوئیس) با حیوانات سازگار بوده و هنگامی که آنها انسان‌ها را آلوده می‌کنند سبب بیماری شدیدی می‌گردند. علاوه بر این، بر خلاف دیگر سروتیپ‌های سالمونلا، سویه‌هایی که بسیار با انسان‌ها سازگار هستند (یعنی *سالمونلا* تایفی (*Salmonella* Typhi)، *سالمونلا* پارا تایفی (*Salmonella* Paratyphi)) می‌توانند در کیسه صفرا (Gall Bladder) زنده بمانند و یک ناقل مزمن (Chronic Carriage) را ایجاد نمایند. در نهایت، بسیاری از سویه‌های سالمونلا، میزبان اختصاصی ندارند و هم در میزبان‌های انسانی و هم غیرانسانی بیماری ایجاد می‌کنند.

بیشتر عفونت‌ها در نتیجه خوردن محصولات غذایی آلوده رخ می‌دهند و در بچه‌ها انتقال از طریق گسترش دهانی-مدفوعی مستقیم می‌باشد. بروز بیماری در میان بچه‌های کمتر از ۵ سال و افراد بالغ بیشتر از ۶۰ سال از همه بیشتر است و این افراد بیشتر در طی ماه‌های تابستان و پاییز هنگامی که غذاهای آلوده در بیرون از خانه مصرف می‌کنند، آلوده می‌گردند. شایع ترین منابع عفونت‌های انسانی، ماکیان، تخم مرغ، فرآورده‌های لبنی و غذاهایی که روی سطوح کاری آلوده تهیه می‌شوند، می‌باشد (مثلا تخته‌های برش جایی که ماکیان خام آماده سازی می‌شوند). تقریباً ۵۰۰۰۰ مورد عفونت‌های سالمونلا غیر

تیفوئیدی سالانه در ایالت متحده آمریکا گزارش می‌گردد. اگرچه تخمین زده می‌شود که بیشتر از ۱/۲ میلیون عفونت و ۴۰۰ مورد مرگ در هر سال اتفاق می‌افتد. عفونت‌های ناشی از *سالمونلا* تایفی هنگامی اتفاق می‌افتد که غذا یا آب، به وسیله افراد عفونی تهیه کننده مواد غذایی، آلوده گردد و سپس مصرف شود. این سویه فاقد مخزن حیوانی است. به طور میانگین ۴۰۰ تا ۵۰۰ مورد عفونت ناشی از *سالمونلا تایفی* هر ساله در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌گردد که بیشتر آن‌ها در طی سفر خارجی کسب می‌شود. در مقابل، تخمین زده می‌شود که هر ساله ۲۷ میلیون مورد عفونت ناشی از سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی و بیش از ۲۰۰۰۰۰ مرگ سالانه در سراسر جهان اتفاق می‌افتد. خطر بیماری در بچه‌هایی که در فقر در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند، بالاترین است.

دوز عفونی برای عفونت‌های *سالمونلا* تایفی پایین است، بنابراین انتقال فرد به فرد شایع است. بر عکس، تلقیح فراوان (مثلا 10^6 تا 10^8 باکتری) برای بیماری علامت دار ایجاد شونده به وسیله بیشتر دیگر سویه‌های سالمونلا نیاز است. اگر محصولات غذایی آلوده به طور نامناسبی ذخیره شوند (مثلاً در دمای اتاق باقی بمانند) ارگانیسم به میزان بالایی تکثیر می‌یابد. دوز عفونی برای افراد در معرض خطر بالا به دلیل سن، ضعف سیستم ایمنی یا بیماری زمینه‌ای (لوسمی، لنفوما، بیماری سلول داسی شکل) یا اسید معده کاهش یافته، پایین‌تر است.

بیماری‌های بالینی

چهار فرم ذکر شده عفونت *سالمونلا* وجود دارد: گاستروانتریت، سپتی سمی، تب روده‌ای و کلونیزاسیون بدون علامت.

گاستروانتریت

گاستروانتریت (Gastroenteritis) شایع‌ترین فرم سالمونلوز (**Salmonellosis**) در ایالات متحده آمریکا می‌باشد. علائم معمولا ۶ تا ۴۸ ساعت پس از مصرف غذا یا آب آلوده ظاهر شده و تظاهرات اولیه شامل تهوع، استفراغ و اسهال غیر خونی می‌باشند. تب، دردهای شکمی، میالژی و سردرد نیز شایع می‌باشد. در شکل حاد بیماری درگیری کولون نیز دیده می‌شود. علائم از ۲ تا ۷ روز قبل از بهبودی خودبخودی، می‌توانند وجود داشته باشند.

سپتی سمی

همه گونه‌های *سالمونلا* می‌توانند سبب ایجاد باکتریمی شوند، اگرچه عفونت‌های ناشی از *سالمونلا* کلراسوئیس، *سالمونلا* پاراتایفی و *سالمونلا* تایفی بیشتر منجر به فاز باکتریمی می‌گردند. خطر باکتریمی سالمونلایی در کودکان و بیماران مسن و هم چنین بیماران دارای نقص سیستم ایمنی (عفونت‌های HIV، بیماری سلول داسی شکل و نقص ایمنی مادرزادی) بیشتر است. تظاهرات بالینی باکتریمی سالمونلایی شبیه باکتریمی‌های دیگر گرم منفی‌ها است، با این وجود، عفونت‌های چرکی موضعی (مانند استئومیلیت، اندوکاردیت و آرتریت) می‌تواند در ۱۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد.

تب روده ای

سالمونلا تایفی (*Salmonella* Typhi) ایجاد بیماری تب داری به نام تب تیفوئید (**Typhoid Fever**) می‌کند. شکل ملایم‌تر این بیماری به عنوان تب پاراتیفوئید (**Paratyphoid Fever**) نامیده می‌شود که به وسیله سالمونلا پاراتایفی A (*Salmonella* Paratyphi A)، سالمونلا شوتمولری (*Salmonella* Schottmuelleri) (سابقاً سالمونلا پاراتایفی B (*Salmonella* Paratyphi B) نامیده می‌شد)، سالمونلا هیرشفلدی (*Salmonella* Hirschfeldii) (سابقا سالمونلا پاراتایفی C (*Salmonella* Paratyphi C) نامیده می‌شد) ایجاد می‌شود. دیگر سروتیپ‌های سالمونلا می‌توانند به ندرت سندروم مشابهی ایجاد نمایند. باکتری‌های مسئول ایجاد بیماری تب روده ای، از میان سلول‌های آستر روده‌ها عبور کرده و به وسیله ماکروفاژها بلعیده می‌شوند. این باکتری‌ها پس از انتقال به کبد، طحال و مغز استخوان، تکثیر می‌یابند. ۱۰ تا ۱۴ روز پس از بلع باکتری‌ها، در بیماران به طور منظم تب افزایش یافته با شکایات غیر اختصاصی از سردرد، میالژی، بی حالی و آنورکسی دیده می‌شود. این علائم برای مدت

۱ هفته یا بیشتر وجود داشته و به دنبال آن نشانه‌های معدی-روده‌ای ظاهر می‌شود. این سیکل مربوط به یک فاز باکتریمی اولیه بوده که به دنبال آن کلونیزاسیون در کیسه صفرا رخ می‌دهد و سپس روده‌ها را دوباره عفونی می‌کند. تب روده‌ای یک بیماری بالینی جدی می‌باشد و باید نسبت به بیماران تب داری که اخیرا به کشورهای در حال توسعه یعنی جایی که بیماری اندمیک است سفر کرده‌اند، مشکوک بود (مورد بالینی ۲-۲۲).

کلونیزاسیون بدون علامت

سویه‌های *سالمونلا* مسئول ایجاد تب‌های تیفوئید و پاراتیفوئیدی به وسیله کلونیزاسیون انسان نگهداری شده‌اند. کلونیزاسیون مزمن ۱ سال پس از بیماری علامت دار در ۱ تا ۵ درصد بیماران رخ می‌دهد و در بیشتر بیماران کیسه صفرا به عنوان محل ذخیره باکتری می‌باشد. کلونیزاسیون مزمن با دیگر گونه‌های سالمونلا در کمتر از ۱ درصد بیماران اتفاق می‌افتد و یک منبع مهم عفونت انسانی مطرح نمی‌باشند.

شیگلا

معمولاً طبقه بندی تاکسونومیک مورد استفاده برای شیگلا ساده است اگر چه از نظر تکنیکی نادرست می‌باشد. چهار گونه متشکل از تقریباً ۵۰ سروگروپ بر پایه آنتی ژن O شرح داده شده است: شیگلا دیسانتری، شیگلا فلکسنری، شیگلا بویدی و شیگلا سونئی. در هر حال آنالیز DNA نشان می‌دهد که این چهار گونه در واقع بیوگروپ‌های درون اشریشیاکلی می‌باشند. از آنجاییکه نامگذاری این چهار گونه تحت عنوان اشریشیاکلی سردرگم کننده خواهد بود، همان نام‌های قبلی آنها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مورد بالینی ۲-۲۲. عفونت ناشی از سالمونلا تایفی

Scully و همکاران، خانمی ۲۵ ساله با سابقه تب مداوم که به آمپی سیلین، استامینوفن و ایبوپروفن پاسخ نمی‌داد، که به بیمارستان بوستون مراجعه کرده بود را شرح می‌دهند. او مقیم فیلیپین بود که ۱۱ روز قبل به ایالات متحده مسافرت کرده بود. معاینات پزشکی او حاکی از: تب بالا، بزرگی کبد، درد شکم و تجزیه ادرار غیر نرمال بود. کشت خون او نسبت به سالمونلا تایفی مثبت شد و چون این باکتری به فلوروکوئینولون‌ها حساس هست درمان بیمار با این دارو شروع شد. پس از ۴ روز او بهبود یافت و از بیمارستان مرخص شد. گرچه تب تیفوئید می‌تواند خیلی خطرناک و تهدید کننده زندگی باشد، ولی شروع بیماری، بدون علامت می‌باشد همان طور که در این خانم مشاهده شد.

بیماریزایی و ایمنی

شیگلا به وسیله تهاجم و تکثیر در سلول‌های آستر کولون (Colon) ایجاد بیماری می‌کند. پروتئین‌های ژن ساختاری (Structural Gene Proteins) اتصال ارگانیسم به سلول‌ها، همچنین تهاجم آن‌ها، تکثیر داخل سلولی و انتشار سلول به سلول را واسطه گری می‌نمایند. این ژن‌ها روی یک پلاسمید بیماریزایی بزرگ (Large Virulence Plasmid) حمل می‌شوند اما به وسیله ژن‌های کروموزومی (Chromosomal Genes) تنظیم می‌شوند. از اینرو وجود پلاسمید به تنهایی برای فعالیت عملکردی ژن، کافی نمی‌باشد.

به نظر می‌رسد گونه‌های شیگلا توانایی اتصال به سلول‌های مخاطی مختلف را ندارند، ترجیحا آن‌ها ابتدا به سلول‌های M (M Cells) قرار گرفته در پلاک‌های پایر اتصال یافته و سپس حمله می‌کنند. سیستم ترشحی تیپ III (Type III Secretion System) ترشح چهار پروتئین (IpaA ، IpaB ، IpaC ، IpaD) را به درون سلول‌های اپی‌تلیال و ماکروفاژها واسطه‌گری می‌نماید. این پروتئین‌ها سبب آشفتگی در غشاء سلول هدف می‌شوند که در نتیجه آن باکتری بلعیده می‌شود. شیگلا واکوئل فاگوسیتی را لیز نموده و در سیتوپلاسم سلول میزبان تکثیر می‌یابد (برخلاف سالمونلا (*Salmonella*) که در واکوئل تکثیر می‌یابد). با نوترتیبی دوباره رشته‌های اکتین (Rearrangement of Actin Filaments) در سلول‌های میزبان، باکتری از میان سیتوپلاسم به طرف سلول‌های مجاور پیش رفته و اینجا انتقال سلول به سلول (Cell-to-cell Passage) رخ می‌دهد. در این روش، ارگانیسم‌های شیگلا از پاکسازی به واسطه ایمنی محافظت می‌شوند. شیگلا به وسیله القاء مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوزیس (Apoptosis)) در برابر از فاگوسیتوز زنده می‌ماند. این فرایند هم چنین منجر

به آزاد شـدن IL-1β و در نتیجه جذب لکوسیت‌های چند هسته‌ای به سمت بافت‌های عفونی می‌گردد. در این تغییر، یکپارچگی دیـواره روده به هم خـورده و باکتری‌ها اجازه دسترسی به سلول‌های اپی تلیال عمقی‌تر را پیدا می‌نمایند.

سویه‌های *شیگلا دیسانتری* یک اگزوتوکسین (Exotoxin) به نام توکسین شیگا (Shiga Toxin) را تولید می‌نمایند. همانند توکسین شیگا تولید شده توسط EHEC، این توکسین دارای یـک زیر واحد A و پنج زیر واحد B می‌باشـد. زیر واحدهای B به گلیکولیپید سـلول میزبان (Gb3) متصل شده و انتقال زیر واحد A را به درون سـلول تسهیل می‌کنند. زیر واحد A، 28S rRNA را در زیر واحد 60S ریبوزومی می‌شکند از اینرو از اتصال RNA انتقال دهنده آمینوآسیل (Aminoacyl-transfer RNA) جلوگیری نموده و سـنتز پروتئین را مختل می‌نماید. تظاهر اولیه فعالیت توکسین آسیب به اپی تلیوم روده‌ای است، با این وجود، در تعداد اندکی از بیماران توکسین شیگا می‌تواند باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال گلومرولی و در نتیجه نقص کلیوی (HUS) گردد.

اپیدمیولوژی

انسان‌ها تنها مخزن (Reservoir) برای شیگلا هستند. تخمین زده می‌شود که تقریبا ۵۰۰۰۰۰ مورد از عفونت‌های شـیگلا سـالانه در ایالات متحده آمریکا رخ می‌دهد. این رقم در مقایسـه با ۹۰ میلیون مورد که سـالانه در سراسر جهان تخمین زده می‌شـود، کم رنگ است. شیگلا سونئی (S. sonnei) مسـئول تقریبا ۸۵ درصد عفونت‌ها در ایالات متحده آمریکا می‌باشـد، در حالی که شـیگلا فلکسـنری (S. flexneri) در کشـورهای در حال توسعه غالب می‌باشد. اپیدمی‌هـای عفونت‌هـای شـیگلا دیسـانتری به صورت دوره‌ای رخ می‌دهد و در آفریقای غربی و آمریکای مرکزی اتفاق افتاده و با میزان مرگ ۵ تا ۱۵درصد همراه است.

شـیگلوز (Shigellosis) عمدتا بیماری کودکان است و ۶۰ درصـد از کل عفونت‌ها در بچه‌های کمتر از ۱۰ سـال رخ می‌دهد. بیماری اندمیک در بالغین در مردان هم جنس باز و در تماس‌های خانوادگی با بچه‌های آلوده، شایع است. شیوع اپیدمیک بیماری در مراکز مهد کودک، پرورش گاه‌ها و سـازمان‌های نگهداری افراد رخ می‌دهـد (مورد بالینی ۳-۲۲). بیماری شـیگلوز از فردی به فـرد دیگر از طریق مدفوعی-دهانـی اصولا به وسیله افراد با دست‌های آلوده و به میزان کمتری توسط آب و غذای آلوده، منتقل می‌گردد. از آنجایی که تعداد کمی یعنی ۱۰۰ تا ۲۰۰ باکتری می‌تواند ایجاد بیماری کنند، شـیگلوز به سرعت در جوامعی که آنجا استانداردهای بهداشتی و سطح بهداشت فردی پایین است، گسترش پیدا می‌کند.

بیماری‌های بالینی

شیگلوز به وسیله دردهای شکمی، اسهال، تب و مدفوع خونی مشـخص می‌شـود. علائم بالینی ۱ تا ۳ روز پس از بلع باکتری‌ها رخ می‌دهد. شـیگلا ابتـدا در روده کوچک (Small Intestine) کلونیزه شـده و در طی ۱۲ ساعت اول شروع به تکثیر می‌نماید. اولین نشانه عفونت (اسهال آبکی فراوان بدون نشانه‌های هیستولوژیک از تهاجم مخاطی) به وسیله یک انتروتوکسین (Enterotoxin) ایجاد می‌گردد. با این وجود، تظاهر اصلی شـیگلوز دردهای شکمی تحتانی و زورپیـچ (زور زدن در هنگام دفـع مدفوع) همراه با چرک فـراوان و خون در مدفوع می‌باشـد. ایـن از نتایج تهاجم به مخاط کولون به وسـیله باکتری‌ها می‌باشد. نوتروفیل، گلبول‌های قرمز و مخاط فراوان در مدفوع یافت می‌شـود. معمولا عفونت خود محدود شونده (Self-limited) می‌باشد، اگرچـه درمان آنتی بیوتیکی برای کاهش خطر گسـترش ثانویـه به اعضاء خانواده و دیگر تماس‌ها، توصیه می‌گردد.

مورد بالینی ۳-۲۲. عفونت‌های شیگلا در مراکز مهد کودک

در سال ۲۰۰۵ سه مورد از شیوع عفونت‌های شیگلایی مقاوم به دارو در مرکز بهداشـت گزارش شد. ۵۳۲ مورد عفونت در مراکز مهد کودک کنزانس بین سـنین ۶ سـال گزارش شد. پاتوژن غالب، گونـه‌ای با مقاومت چند دارویی بنام شـیگلا سـونئی بود که ۸۹ درصد ایزوله‌های مقاوم به آمپی سـیلین و تـری متوپریـم- سولفامتوکسـازول را تشـکیل می‌دهد. شیگلوزیس به راحتی در مراکز بهداشت پخش می‌شود و دوز عفونت برای این بیماری پایین می‌باشـد. آلودگی مدفوعی و دوز پاییـن عفونت عاملی برای ایجاد این بیماری می‌باشـند. والدین و معلمان به همان اندازه همکلاسی‌ها در معرض خطر جدی این بیماری قرار دارند.

کلونیزاسیون بدون علامت ارگانیسم در کولون تعداد اندکی از بیماران ایجاد می‌شود و به عنوان یک مخزن پایدار برای عفونت عمل می‌نماید.

یرسینیا

شناخته‌شده‌ترین پاتوژن‌های انسانی در میان جنس یرسینیا شامل یرسینیا پستیس، یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس می‌باشند. یرسینیا پستیس (*Yersinia pestis*) یک پاتوژن شدیدا بیماریزا می‌باشد که بیماری سیستمیک بسیار کشنده بنام **طاعون (Plague)** را ایجاد می‌نماید. یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا *پسودوتوبرکلوزیس* اساسا پاتوژن‌های روده‌ای می‌باشند که نسبتاً غیرشایع هستند و به ندرت از کشت خون جدا شده‌اند.

بیماریزایی و ایمنی

مشخصه معمول گونه‌های پاتوژنیک یرسینیا توانایی آن‌ها به مقاومت در برابر **کشته شدن فاگوسیتی (Resist Phagocytic Killing)** می‌باشد. سیستم ترشحی تیپ III این ویژگی را واسطه گری می‌نماید. در تماس با سلول‌های فاگوسیت‌کننده، باکتری پروتئین‌هایی را به درون فاگوسیت ترشح می‌کند که چندین پروتئین مورد نیاز برای فاگوسیتوز را دفسفوریله (Dephosphorylate) (محصول ژن YopH) نموده، ایجاد سایتوتوکسیتی (Cytotoxicity) به وسیله تخریب رشته‌های اکتین (محصول ژن YopE) کرده و آغاز آپوپتوزیس در ماکروفاژها (محصول ژن YopJ/P) را سبب می‌شوند. همچنین سیستم ترشحی تیپ III ترشح سایتوکین را مهار می‌کند و باعث کاهش پاسخ ایمنی التهابی به عفونت می‌گردد.

یرسینیا پستیس دارای دو پلاسمید (Plasmid) می‌باشد که ژن‌های ویرولانس را کد می‌نمایند: (۱) ژن فراکشن یک (Fraction 1 (*f1*) Gene) که برای یک کپسول پروتئینی (Protein Capsule) ضد فاگوسیتی کد می‌شود، و (۲) **ژن پروتئاز فعال کننده پلاسمینوژن (Plasminogen Activator (pla) Protease Gene)** که به ترتیب ترکیبات C5a و C3b کمپلمان را کاهش داده و از اپسونیزاسیون و مهاجرت فاگوسیتیک جلوگیری می‌کند. ژن *pla* هم چنین لخته‌های فیبرین را تخریب نموده و انتشار سریع یرسینیا پستیس را سبب می‌شود. دیگر فاکتورهای ویرولانس که به ویژه مرتبط با یرسینیا پستیس می‌باشند مقاومت سرمی و توانایی ارگانیسم در جذب آهن آلی به وسیله مکانیسم غیر وابسته به سیدروفور (Siderophore-independent Mechanism) می‌باشد.

اپیدمیولوژی

تمام عفونت‌های یرسینیا **زئونوز (Zoonotic)** هستند و انسان‌ها به عنوان میزبان‌های تصادفی محسوب می‌گردند. دو فرم از عفونت یرسینیا پستیس وجود دارد: **طاعون شهری (Urban Plague)** که رت‌ها (Rats) به عنوان مخزن طبیعی محسوب می‌شوند و **طاعون جنگلی (Sylvatic Plague)** که باعث عفونت‌ها در سنجاب‌ها، خرگوش‌ها، رت‌های صحرایی و گربه‌های اهلی می‌گردد. خوک‌ها، جوندگان، حیوانات اهلی و خرگوش‌ها مخزن‌های طبیعی برای *یرسینیا انتروکولیتیکا* محسوب می‌شوند در حالی که جوندگان، حیوانات وحشی و پرندگان شکاری مخزن‌های طبیعی یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس هستند.

طاعون ایجاد شونده به وسیله *یرسینیا* پستیس یکی از ویران کننده ترین بیماری‌ها در تاریخ می‌باشد. اپیدمی‌های طاعون در کتب قدیمی ثبت شده‌اند. اولین مورد از سه پاندمی بزرگ طاعون (طاعون شهری) در مصر در سال ۵۴۱ بعد از میلاد مسیح شروع شد و در تمام شمال آفریقا، اروپا، آسیای مرکزی و جنوبی و عربستان گسترش یافت. زمانی که این پاندمی در نیمه سال ۷۰۰ میلادی پایان یافت میزان زیادی از جمعیت در این کشورها در نتیجه طاعون از بین رفتند. دومین پاندمی طاعون در سال ۱۳۲۰ میلادی شروع شد که در نتیجه آن (طی یک دوره پنج ساله) بیش از ۲۵ میلیون مرگ و میر به تنهایی در اروپا (۳۰ تا ۴۰ درصد جمعیت) رخ داد. سومین پاندمی طاعون در چین در سال ۱۸۶۰ شروع شد و تا آفریقا، اروپا و آمریکا انتشار یافت. موارد اپیدمیک و اسپورادیک بیماری تا امروز ادامه دارد. در دهه گذشته به طور متوسط ۱۰ مورد سالانه

در ایالات متحده گزارش شده است که بیماری (طاعون جنگلی) اصولا در ایالات‌های غربی است.

طاعون شهری در جمعیت‌های رت نگهداری می‌شود و در میان رت‌ها یا بین رت‌ها و انسان به وسیله کک‌های (Fleas) آلوده گسترش می‌یابد. کک‌ها در هنگام تغذیه از خون رت مبتلا به باکتریمی، آلوده می‌شوند. پس از تکثیر باکتری در معده کک ارگانیسم می‌تواند به دیگر جونده و یا انسان‌ها منتقل شود. طاعون شهری به وسیله کنترل موثر رت‌ها و فراهم‌آوری بهداشت بهتر از بسیاری جوامع حذف شده است. در مقابل، حذف طاعون جنگلی مشکل یا غیر ممکن است زیرا پستانداران مخزن و ناقلین کک در همه جا گسترده هستند. یرسینیا پستیس یک عفونت کشنده در مخزن حیوانی ایجاد می‌کند. از اینرو الگوهای دوره‌ای بیماری در انسان با توجه به تعداد میزبان‌های مخزن آلوده، افزایش یا کاهش می‌یابد. عفونت‌ها به وسیله مصرف حیوانات آلوده و یا دست زدن به بافت‌های حیوانی آلوده کسب می‌شوند. اگرچه ارگانیسم بسیار عفونی است، اما انتقال انسان به انسان غیر شایع است مگر این که بیمار درگیری تنفسی داشته باشد.

یرسینیا انتروکولیتیکا عامل شایع انتروکولیت در اسکاندیناوی و دیگر کشورهای شمالی اروپا و نیز در نواحی سردتر آمریکای شمالی است. در ایالات متحده آمریکا تقریبا یک مورد عفونت تایید شده به وسیله کشت در ۱۰۰۰۰۰ فرد هر سال رخ می‌دهد که ۹۰ درصد از عفونت‌ها مرتبط با مصرف گوشت، شیر و آب آلوده می‌باشند. بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که عفونت‌ها در طی ماه‌های سرد سال شایع‌تر می‌باشند. بیماریزایی با این ارگانیسم در ارتباط با سروگروه‌های خاصی می‌باشد. شایع ترین سروگروه‌های یافت شونده در اروپا، آفریقا، ژاپن و کانادا، O3 و O9 هستند. سروگروه O8 در ایالات متحده آمریکا شناسایی شده است. یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس یک عامل نسبتا غیر شایع بیماری انسانی می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

دو تظاهر بالینی عفونت *یرسینیا پستیس*، طاعون خیارکی (Bubonic Plague) و طاعون تنفسی (Pneumonic Plague)

مورد بالینی ۴-۲۲. طاعون انسانی در ایالات متحده آمریکا

در سال ۲۰۰۶، از کل ۱۳ مورد طاعونی که در ایالات متحده گزارش شده بود ۷ مورد در مکزیک نو، ۳ مورد در کلورادو، ۲ مورد در کالیفرنیا و ۱ مورد در تگزاس. در ۹ جولای مردی ۳۰ ساله که دچار طاعون خیارکی شده بود با تاریخچه ۳ روز تب، تهوع، استفراغ و تورم غدد لنفاوی کشاله ران به بیمارستان محله شان مراجعه کرد. ۳ روز بعد او با علائمی از سپسیس و اینفیلتراسیون ریوی دو طرفه دوباره به بیمارستان مراجعه کرد. درمان او با جنتامایسین شروع شد. کشت از خون و غدد لنفاوی متورم او به یرسینیا پستیس مثبت شد. همچنین این باکتری در کک‌های اطراف خانه او به دست آمد. معمولا مخازن طاعون وحشی پستانداران کوچک و ناقل آن‌ها کک می‌باشد. کک‌ها پس از مرگ پستاندارشان، در جستجو میزبان‌های انسانی خواهند بود.

هستند. طاعون خیارکی به وسیله یک دوره کمون بیش از ۷ روز پس از گزیده شدن شخص توسط کک عفونی مشخص می‌شود. بیماران دارای تب بالا و خیارک (Bubo) دردناک (تورم التهابی غدد لنفاوی) در کشاله ران یا زیر بغل می‌باشند. اگر بیماران درمان نشوند باکتریمی به سرعت گسترش می‌یابد و ۷۵ درصد آنها می‌میرند (مورد بالینی ۴-۲۲). دور کمون (۲ تا ۳ روز) در بیماران مبتلا به طاعون تنفسی کوتاه‌تر است. در ابتدا این بیماران تب و بی حالی را تجربه می‌کنند و علائم تنفسی در طی ۱ روز انتشار می‌یابند. بیماران بسیار عفونی هستند و انتشار فرد به فرد توسط آئروسل‌ها رخ می‌دهد. میزان مرگ و میر در بیماران درمان شده مبتلا به طاعون تنفسی به ۹۰ درصد می‌رسد.

تقریبا دو سوم از کل عفونت‌های *یرسینیا انتروکولیتیکا*، انتروکولیت (Enterocolitis) هستند، همانطور که از نامش برداشت می‌شود. گاستروانتریت به طور تیپیک مرتبط با خوردن محصولات غذایی یا آب آلوده می‌باشد. بیمار پس از یک دوره کمون ۱ تا ۱۰ روزه (متوسط ۴ تا ۶ روز) بیماری را تجربه می‌کند که به وسیله اسهال، تب و درد شکمی که به مدت ۱ تا ۲ هفته باقی می‌ماند، مشخص می‌شود. فرم مزمن بیماری می‌تواند به وجود آید و برای ماه‌ها ادامه داشته باشد. بیماری ایلئوم انتهایی (Terminal Ileum) را درگیر کرده و

اگر غدد لنفاوی مزانتریک بزرگ شوند می‌تواند با آپاندیسیت حاد (Acute Appendicitis) اشتباه گردد. عفونت یرسینیا انتروکولیتیکا بیشتر در بچه‌ها شایع است و حالت آپاندیسیت کاذب (Pseudoappendicitis) یکی از مشکلات این گروه سنی است. یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس نیز می‌تواند بیماری روده‌ای با علائم بالینی مشابه ایجاد نماید. دیگر تظاهراتی که در بالغین دیده می‌شوند سپتی سمی، آرتریت، آبسه‌های داخل شکمی، هپاتیت و استئومیلیت می‌باشند.

اولین بار در سال ۱۹۸۷ گزارش شد که *یرسینیا انتروکولیتیکا* (*Y. enterocolitica*) **باکتریمی مرتبط با انتقال خون (Blood Transfusion-related Bacteremia)** و شوک اندوتوکسیک ایجاد می‌کند. از آنجایی که ارگانیسم‌های **یرسینیا می‌توانند در ۴ درجه سانتی‌گراد** رشد کنند این ارگانیسم می‌تواند به غلظت‌های بالا در فرآورده‌های خونی غنی از نظر غذایی که در یخچال نگهداری می‌شوند، رشد نماید.

دیگر اعضای خانواده انتروباکتریاسیه

کلبسیلا

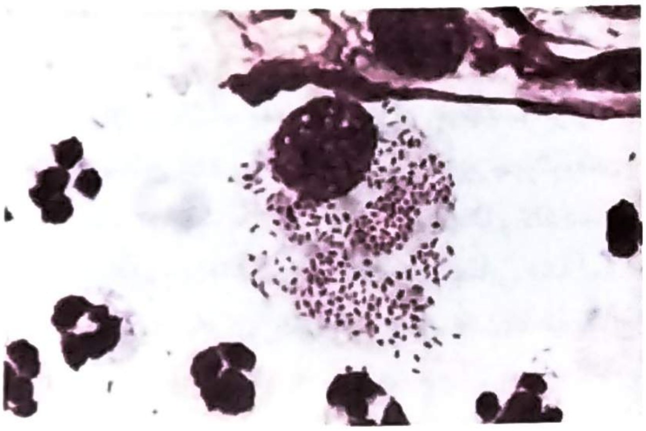
اعضای جنس *کلبسیلا* دارای کپسول برجسته می‌باشند که مسئول ایجاد ظاهر موکوئیدی در کلونی‌های و افزایش بیماریزایی ارگانیسم در بدن موجود زنده می‌باشد. علاوه بر این سویه‌های کلبسیلا مقاوم به همه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل کارباپنم‌ها و همینطور اغلب سایر کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی به طور فزاینده‌ای بصورت جهانی شایع می‌باشند. مدیریت بیماران مبتلا به عفونت‌های کلبسیلا یک چالش بالینی بزرگ می‌باشد.

شایع ترین اعضاء جدا شده این جنس **کلبسیلا پنومونیه (Klebsiella pneumoniae)** و **کلبسیلا اوکسی توکا (Klebsiella oxytoca)** می‌باشند که سبب **پنومونی لوبار (Lobar Pneumonia)** اولیه اکتسابی از جامعه یا بیمارستان می‌گردند. پنومونی ایجاد شده توسط گونه‌های کلبسیلا غالبا سبب تخریب نکروتیک فضاهای آلوئولی، تشکیل حفره و تولید خلط خونی کم رنگ (Blood–tinged Sputum) می‌گردد. این باکتری‌ها هم چنین باعث عفونت‌های زخم، بافت نرم و مجرای ادراری (UTIs) می‌گردند.

ارگانیسمی که قبلا دونووانیا گرانولوماتیس (*Donovania granulomatis*) نامیده می‌شد و سپس **کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس (Calymmatobacterium granulomatis)** نام گرفت، مجددا به عنوان **کلبسیلا گرانولوماتیس (Klebsiella granulomatis)** طبقه بندی شد. کلبسیلا گرانولوماتیس عامل اتیولوژیک **گرانولوما اینگوئینال (Granuloma Inguinale)** که یک بیماری گرانولوماتوز بوده و نواحی تناسلی و کشاله ران را درگیر می‌نماید، می‌باشد (شکل‌های ۴-۲۲ و ۵-۲۲). متاسفانه این بیماری معمولا **دونووانوزیس (Donovanosis)** نامیده می‌شود که اشاره به منشاء تاریخی نام جنس دارد. گرانولوما اینگوئینال یک بیماری نادر در آمریکا است اما در مناطق



شکل ۴-۲۲. زخم دردناک ناشی از *کلبسیلا گرانولوماتیس*. این می‌تواند با شانکر سیفلیسی اشتباه شود.



شکل ۵-۲۲. تصویر میکروسکوپ نوری از بافت گرانوله زخم تناسلی بیمار مبتلا به *کلبسیلا گرانولوماتیس*. به باکتری‌های متعدد در واکوئل سیتوپلاسمی سلول تک هسته‌ای توجه نمایید: رنگ آمیزی گیمسا اصلاح شده (Modified Giemsa Stain).

مثل گینه نو، کارائیب، جنوب آمریکا، هند، جنوب آفریقا، ویتنام و استرالیا اندمیک است. این بیماری می‌تواند پس از تماس‌های مکرر از طریق آمیزش جنسی یا زخم غیر جنسی در ناحیه تناسلی منتقل گردد. پس از یک دوره انکوباسیون طولانی مدت برای هفته‌ها تا ماه‌ها، ندول زیر جلدی روی ناحیه تناسلی یا کشاله ران ظاهر می‌شود. به دنبال آن ندول‌ها پاره شده و یک یا چند زخم گرانولوماتوز بدون درد دیده می‌شود که می‌تواند همانند ضایعات سیفلیسی گسترش یافته و یکی شوند.

۲ تا از دیگر گونه‌های کلبسیلا دارای اهمیت بالینی کلبسیلا رینواسکروماتیس (*Klebsiella rhinoscleromatis*)، عامل بیماری گرانولوماتوز بینی، و کلبسیلا اوزنه (*Klebsilla ozaenae*)، عامل رینیت آتروفی مزمن (Chronic Atrophic Rhinitis) می‌باشند. هر دو بیماری نسبتا در ایالات متحده آمریکا غیر شایع می‌باشند.

پروتئوس

پروتئوس میرابیلیس شایعترین عضو این جنس است که عمدتاً عفونت‌های مجرای ادراری (برای مثال، عفونت مثانه یا سیستیت، عفونت کلیه یا پیلونفریت) را ایجاد می‌نماید *پروتئوس میرابیلیس* میزان فراوانی اوره آز (Urease) تولید می‌نماید که اوره را به دی اکسید کربن و آمونیاک تبدیل می‌کند. این فرایند به ترتیب سبب افزایش pH ادراری، رسوب منیزیوم و کلسیم در فرم struvite و کریستال‌های معدنی و در نتیجه آن تشکیل سنگ‌های کلیوی می‌گردد. همچنین افزایش حالت قلیایی ادرار برای اپی تلیوم مجرای ادراری سمی است.

انتروباکتر، سیتروباکتر، مورگانلا و سراشیا

عفونت‌های اصلی ناشی از *انتروباکتر*، *سیتروباکتر*، *مورگانلا* و *سراشیا* در بیماران دارای ایمنی طبیعی نادر می‌باشد. آن‌ها شایع ترین عوامل عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان در نوزادان و بیماران دارای نقص ایمنی می‌باشند. برای مثال، مشخص شده است که سیتروباکتر کوزری (*Citrobacter koseri*) تمایل به ایجاد مننژیت (Meningitis) و آبسه‌های مغزی (Brain Abscesses) در نوزادان دارد.

سایر ویژگی‌های عمومی

تشخیص آزمایشگاهی

کشت

اعضای خانواده انتروباکتریاسیه به آسانی روی محیط‌های کشت رشد می‌کنند. نمونه‌های جمع‌آوری شده از مواد به طور طبیعی استریل، از قبیل مایع نخاعی و بافت‌های جمع‌آوری شده در طی جراحی، را می‌توان روی محیط‌های بلاد آگار غیر انتخابی کشت داد. محیط‌های انتخابی (نظیر مک کانکی آگار، ائوزین متیلن بلو (EMB) آگار) برای کشت نمونه‌هایی که به طور طبیعی با دیگر ارگانیسم‌ها آلوده می‌شوند (مثلاً مدفوع و خلط) استفاده می‌شود. با استفاده از آگارهای افتراقی انتخابی می‌توان انتروباکتریاسیه‌های تخمیر کننده لاکتوز (مثلاً اشرشیاکلی، کلبسیلا، انتروباکتر) را از سویه‌های غیر تخمیر کننده (مثلاً سالمونلا، شیگلا) افتراق داد. مثال دیگری از آگار افتراقی انتخابی مک کانکی آگار دارای سوربیتول (Sorbitol-containing MacConkey Agar [S-MAC]) است که برای جداسازی باکتری‌های گرم منفی سوربیتول منفی (بی رنگ) از قبیل اشرشیاکلی O157 در نمونه‌های مدفوعی به کار می‌رود. محیط‌های بسیار انتخابی یا اختصاصی ارگانیسم برای به دست آوردن ارگانیسم‌هایی از قبیل سالمونلا و شیگلا در نمونه‌های مدفوعی یعنی جایی که فراوانی فلور نرمال می‌تواند حضور این پاتوژن‌های مهم را محو نماید، مفید می‌باشند.

جداسازی *یرسینیا انتروکولیتیکا* بسیار دشوار است زیرا این ارگانیسم در دمای انکوباسیون معمولی به کندی رشد نموده و دمای پایین که از نظر متابولیکی فعال‌تر هستند را ترجیح می‌دهد. با این وجود، آزمایشگاه‌های بالینی از طریق مخلوط کردن نمونه مدفوع با سرم فیزیولوژی و نگهداری آن در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲ هفته یا بیشتر قبل از تلقیح به محیط‌های آگار، بر این مشکل غلبه نموده‌اند. این روش غنی‌سازی در سرما (Cold Enrichment) امکان رشد یرسینیا را فراهم نموده و منجر به مهار رشد و یا مرگ دیگر ارگانیسم‌های موجود در نمونه می‌گردد. اگرچه استفاده از روش غنی‌سازی در سرما در کنترل اولیه گاستروانتریت

ناشی از *یرسینیا* کمکی نمی‌کند، اما نقش باکتری در ایجاد بیماری روده‌ای مزمن را مشخص می‌نماید.

تشخیص بیوشیمیایی

گونه‌هــای متعددی در خانواده انتروباکتریاســیه وجود دارند. اســتنادهای موجود در فهرســت مراجع که در پایان این فصل ذکر شده اطلاعات بیشــتری در مورد شناسایی آن‌ها می‌دهد. سیســتم‌هایی بر مبنای تست بیوشیمیایی به طور چشــمگیری توســعه یافته‌اند. در حال حاضر در کمتر از ۲۴ ســاعت با یکی از این سیســتم‌های تشخیصی که به صورت تجاری در دسترس هســتند می‌توان شایع‌ترین اعضای این خانواده را شناسایی نمود. برای شناسایی اغلب گونه‌های انتروباکتریاســیه از توالی‌یابی ژن‌های اختصاصی گونه (برای مثال، 16S rRNA) یا تشــخیص پروفایل‌های پروتئینــی اختصاصــی توســط اســپکترومتری جرمــی (mass spectrometry) استفاده می‌گردد.

تقسیم بندی سرولوژیک

بررســی ســرولوژیک در تشــخیص اهمیــت بالینی ایزوله (مانند سروتایپینگ ســویه‌های خاص بیماریزا مانند اشریشــیاکلی O157 :H7 یا *یرســینیا انتروکولیتیکا* O8) و طبقه بنــدی ایزوله‌ها با هدف اپیدمیولوژیکی بســیار مفید می‌باشــد. در هر حال ارزش این روش بــه خاطر واکنش متقاطــع بین آنتی ژن‌هــای مربوط به انتروباکتریاســیه و ارگانیسم‌های سایر خانواده‌های باکتریایی محدود می‌شود.

تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک

در دهه گذشته تســت‌های تکثیر اسیدنوکلئیک مولتی پلکس تجاری (NAATs) به طور وســیع برای بیماری‌های خاص از قبیل عفونت‌های تنفســی یــا معده‌ای - روده‌ای (GI) استفاده شده اســت. مزیت این تست‌ها آن است که مجموعه بزرگــی از پاتوژن‌های روده‌ای (مثلاً ســالمونلا، شــیگلا، اشرشــیاکلی، کمپیلوباکتر، همچنین ویروس‌های روده‌ای شــایع و انگل‌هــا) به آســانی با یک تســت تنها شناسایی می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمــان آنتــی بیوتیکی بــرای عفونت‌های ناشــی از انتروباکتریاسیه باید بر اســاس نتایج تست‌های حساسیت آزمایشــگاهی و تجربه بالینی باشــد. برخی از ارگانیسم‌ها ماننــد *اشریشــیاکلی* یــا *پروتئــوس میرابیلیس* بــه اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند، اما دیگر ارگانیسم می‌توانند بسیار مقاوم باشند. تولید آنزیم‌هایی که تمام پنی‌سیلین‌ها و سفالوســپورین‌ها را غیرفعال می‌کنند (مانند بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف [ESBLs]) هم اکنون در *اشریشیاکلی*، *کلبسیلا* و *پروتئوس* گســترش پیدا کرده اســت. در حالیکه استفاده از کارباپنم‌هــا (برای مثــال، ایمی‌پنم، مروپنــم، ارتاپنم) روش اصلــی درمان بــود، اخیــراً جداســازی باکتریهای تولیدکننــده کارباپنماز، اســتفاده تجربــی از کارباپنم‌ها و همــه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دیگر را برای بســیاری از مناطق جهان محدود ســاخته است. به طور کلی، **مقاومت آنتی‌بیوتیکــی** در عفونت‌هــای اکتســابی از بیمارســتان نسبت به عفونت‌های اکتســابی از جامعه رایج‌تر می‌باشد. درمان آنتــی بیوتیکی بــرای برخــی ار عفونت‌ها توصیه نمی‌شــود. برای مثال تســکین علائم بیماری و نه درمان آنتی‌بیوتیکی معمولا برای بیماران مبتلا به اشریشــیاکلی تولیدکننده توکســین شــیگا (STEC) و گاســتروانتریت ســالمونلا (*Salmonella* Gastroenteritis) توصیه می‌شود زیرا آنتی بیوتیک‌هــا می‌توانند دوره ناقل بودن فرد و خطر ایجاد عوارض ثانویــه (مانند ســندروم اورمی همولیتیک (HUS) ناشی از عفونت‌های STEC در کودکان) را افزایش دهند. درمان عفونت‌های ناشــی از سالمونلا تایفی و سایر عفونت‌های ناشــی از ســالمونلا منجر به افزایش مقاومت آنتــی بیوتیکی مانند فلوروکینولون‌ها شــده که درمان را با مشکل مواجه نموده است.

پیشــگیری از ابتلا بــه عفونت‌های انتروباکتریاســه مشکل اســت، زیرا این ارگانیســم‌ها بخش عمده جمعیت میکروبی اندوجنوس بدن می‌باشند. با این وجود، باید برخی از فاکتورهــای خطر برای این عفونت‌هــا دوری کرد. این ملاحظات شامل محدود نمودن اســتفاده بی رویه از آنتی بیوتیک‌هــا که موجب بروز باکتری‌هــای مقاوم می‌گردند، محدود نمودن انجام روش‌های تشــخیصی و یا درمانی که

موجب آسیب به سدهای مخاطی بدن شده و هیچگونه پیشگیری آنتی بیوتیکی هم قبل ازآن لحاظ نشده و متوقف نمودن استفاده از کتترهای ادراری می‌باشد. متاسفانه، اکثر این فاکتورها در بیمارانی که بیشتر در معرض خطر هستند (مانند بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی که به مدت طولانی در بیمارستان بستری بوده اند) وجود دارند.

از نظر تئوری، کنترل عفونت اگزوجنوس انتروباکتریاسیه آسانتر می‌باشد. به عنوان مثال منبع عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌هایی نظیر سالمونلا کاملا شناخته شده است. با این وجود، این باکتری‌ها در همه جا به ویژه تخم‌مرغ‌ها و طیور وجود دارند. بنابراین کنترل این عفونت‌ها مشکل می‌باشد به جز اینکه مراقبت لازم در مورد تهیه غذا و سرد کردن چنین غذاهایی به کار گرفته شود. ارگانیسم‌های شیگلا غالبا به کودکان کم سن و سال منتقل می‌گردند، اما قطع روند انتقال مدفوع–دست– دهان مسئول انتشار عفونت در جمعیت، مشکل است. شیوع این عفونت‌ها به طور موثر تنها از طریق آموزش، فراهم سازی روش‌های کنترل عفونت مناسب (مثلا شستن دست‌ها، دفع صحیح کهنه بچه و لباس‌های آلوده) در مکان‌هایی که این آلودگی به طور تیپیک اتفاق می‌افتد، قابل پیشگیری و کنترل است.

دیگر واکسنی برای *یرسینیا* پستیس در دسترس نمی‌باشد، اگرچه این احتمال که این ارگانیسم در برابر نور تغییر می‌کند سبب این نگرانی شده که این ارگانیسم می‌تواند به وسیله بیوتروریست‌ها (Bioterrorists) مورد استفاده قرار گیرد. دو واکسن برای سالمونلا تایفی وجود دارد: یک واکسن زنده ضعیف شده خوراکی (Oral Live Attenuated Vaccine) و یک واکسن پلی ساکارید کپسولی Vi (Vi Capsular Polysaccharide Vaccine) می‌باشد. هر دو واکسن ۴۰ تا ۷۰ درصد دریافت‌کنندگان را محافظت می‌کند. واکسیناسیون برای مسافرانی که به مناطق اندمیک بیماری در جهان (مانند آفریقا، آسیا، آمریکای لاتین) مسافرت می‌کنند توصیه می‌شود. واکسن کپسولی Vi می‌تواند به صورت یک دوز تنها تجویز شود اما واکسن زنده ضعیف‌شده باید در ۴ دوز در طی یک دوره یک هفته‌ای تجویز شود. برای توصیه‌های جدیدتر به وب سایت CDC (www.cdc.gov) مراجعه نمایید.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک خانم ۲۵ ساله که قبلا سالم بوده برای ارزیابی اسهال خونی و درد شکمی منتشر که ۲۴ ساعت از آغاز آن گذشته بود، به اورژانس مراجعه کرده است. وی از تهوع شکایت داشته و دوبار نیز استفراغ کرده است. سابقه التهاب روده ای، اسهال قبلی و تماس با افراد مبتلا به اسهال نداشته است. علائم بیماری از ۲۴ ساعت پس از خوردن همبرگر با پخت ناکافی در یک رستوران غذاهای آماده شروع شده است. آزمایش از رکتوم مدفوع آبکی همراه با رگه‌های خون را نشان داد. در سیگموئیدسکوپی اریتمای مخاطی منتشر و پتشی همراه با اگزودای بدون زخم یا غشاء کاذب وجود داشت.

۱. نام چهار جنس مربوط به خانواده انتروباکتریاسیه که می‌توانند عامل بیماری گاستروانتریت شوند و نام دو جنسی را که می‌توانند عامل کولیت هموراژیک باشند را بیان کنید؟
۲. کدام فاکتور ویرولانس در ارتباط با این بیماری بوده است؟
۳. نام پنج گروه از اشریشیاکلی که می‌توانند باعث گاستروانتریت شوند را نام ببرید. خصوصیات هر کدام را عنوان کنید؟
۴. چهار شکل از عفونت سالمونلایی کدامند؟
۵. تفاوت بین بیماری ناشی از سالمونلا تایفی و شیگلا سونئی چیست؟
۶. اپیدمیولوژی دو شکل از بیماری ناشی از یرسینیا پستیس را شرح دهید؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های معدی– روده‌ای با اشریشیاکلی، سالمونلا، شیگلا و یرسینیا در ارتباط می‌باشند. اشریشیاکلی و شیگلا می‌توانند باعث کولیت هموراژیک شوند.

۲. STEC و *شیگلا دیسانتریه*، توکسن شیگا که یک اگزوتوکسین A-B تولید می‌کنند. ۵ زیر واحد B در مولکول توکسین به گلیکولیپیدهای خاص سلول میزبان (Gb3) می‌چسبند. غلظت بالایی از رسپتورها در پرزهای روده و سلولهای اندوتلیال کلیه وجود دارند. زیر واحد A وارد می‌شود و به دو مولکول شکسته می‌شود، یک زیرواحد به 28S rRNA می‌چسبد و سنتز پروتئین را مختل می‌کند. یک عارضه جدی این بیماری، HUS است. در این حالت، سلولهای اندوتلیال گلومرولی تخریب می‌شوند. صدمه به سلولهای اندوتلیال باعث فعال شدن پلاکت‌ها و رسوب ترومبین می‌گردد. این شرایط موجب کاهش فیلتراسیون گلومرولی و نقص حاد کلیوی می‌شود.

۳. اشریشیاکلی به طرق مختلف باعث گاستروانتریت می‌گردد. STEC در بالا توصیف شد. ETEC دو کلاس از انتروکسین‌ها را تولید می‌کند: توکسین های حساس به حرارت (LT-I و LT-II) و توکسین‌های مقاوم به حرارت (STa و STb). این توکسین‌ها منجر به افزایش cAMP و cGMP می‌گردند و متعاقب آن افزایش ترشح مایعات صورت می‌گیرد (یعنی اسهال آبکی). EPEC به سلولهای اپیتلیال روده کوچک چسبیده و منجر به از بین رفتن میکروویلی‌ها می‌شود (پاتولوژی A/E EAEC) همچنین بوسیله آگلوتیناسیون اپیتلیوم روده کوچک باعث اسهال آبکی می‌گردد. EIEC به اپیتلیوم کولون تهاجم می‌کند و آنرا از بین می‌برد. بیماری اولیه از طریق اسهال آبکی مشخص می‌شود، اما این حالت می‌تواند به سمت زخم کولون و فرم دیسانتری بیماری (تب، کرامپ شکمی، خون و لکوسیت‌ها در مدفوع) پیشرفت نماید.

۴. عفونت‌های *سالمونلا* منجر به حاملین بدون علامت، گاستروانتریت، سپتی‌سمی، یا تب روده‌ای (تب تیفوئید یا پاراتیفوئید) می‌شود.

۵. بیماری ناشی از *سالمونلا* تیفی بدنبال بلعیدن ارگانیسم شروع می‌شود. باکتریها از سلولهای پوششی روده‌ها عبور می‌کنند و بوسیله ماکروفاژها احاطه می‌شوند. پس از آن باکتریها به کبد، طحال و مغز استخوان انتقال می‌یابند و در آنجا می‌توانند در ماکروفاژها تکثیر کنند. ۲ هفته پس از شروع عفونت، بیماران دچار تب همراه با شکایات غیراختصاصی از سردرد، درد عضلانی، ضعف و بی‌اشتهایی می‌شوند. سپس باکتری‌ها می‌توانند از کبد و کیسه صفرا انتشار یابند و سپس وارد روده شده و در این مکان قادر خواهند بود بیماری روده‌ای را توسعه دهند. عفونت شیگلا سونئی بطور تیپیک محدود به روده است و در آنجا باکتری‌ها به سلول‌های M موجود در پلاک‌های پایر متصل می‌شوند. باکتریها تکثیر داخل سلولی را شروع می‌کنند و بطور مستقیم از سلولی به سلول دیگر انتشار می‌یابند. با مرگ سلول‌های آلوده میزبان، یکپارچگی روده بی‌ثبات شده و منجر به از بین رفتن موضعی بافت و کولیت هموراژیک می‌گردد.

۶. دو فرم از عفونت‌های *یرسینیا پستیس* شناسایی شده است: طاعون جنگلی و طاعون شهری. در طاعون جنگلی، بیماری در سنجاب‌ها، خرگوش‌ها، رت‌ها، و برخی حیوانات اهلی ایجاد می‌شود. عفونت در حیوانات مخزن از طریق حاملین ککی انتشار می‌یابد، و از بین بردن این فرم از طاعون مشکل و حتی غیرممکن است. انسانها میزبان تصادفی هستند و زمانی که حیوانات عفونی در تماس نزدیک با انسانها هستند، یک کک آلوده فرد را می‌گزد و عفونت در انسان ایجاد می‌گردد. طاعون شهری در جمعیت‌های رت‌های نگهداری می‌شود و از طریق گزش کک در بین رت‌ها یا بین رت‌ها و انسانها انتشار می‌یابد. تدابیر کنترلی جوندگان در شهرها می‌تواند این فرم از بیماری را کنترل کنند.

فصل ۲۳
ویبریو و باکتری‌های وابسته

خانمی ۶۷ ساله که در لویزیانا زندگی می‌کند ۲ روز پس از مصرف خرچنگ دچار اسهال آبکی شدیدی شد. او با علائم کاهش فشار و کاهش ضربان قلب (برادی کاردی) به بخش مراقبت ویژه بیمارستان محل مراجعه کرد. او پس از اینکه میزان زیادی مایع (حدود ۲۲ لیتر مایع در طی ۲۴ ساعت) از دست داده بود دوباره به هوش آمد. در کشت‌های مدفوع ویبریوکلرا O1 بیوتیپ التور سروتایپ اینابا رشد کرد و درمان با داکسی سایکلین داخل وریدی آغاز گردید. با گذشت یک هفته اسهال او برطرف شد و بهبودی او عادی بود.

۱. **ویبریو و آئروموناس باسیل‌های گرم منفی با اهمیتی هستند که باعث بیماری‌های مهم روده‌ای و عفونت‌های زخم می‌شوند، کدام خصوصیات این جنس‌ها با انتروباکتریاسیه مشترک است و چگونه می‌توان آنها را از خانواده انتروباکتریاسیه افتراق داد؟**
۲. **چگونه سویه‌های خاصی از ویبریوکلرا، ایجاد وبا می‌کنند و کدام ارگانیسم‌های دیگر چنین فاکتورهای بیماریزایی دارند؟**
۳. **ویبریو وولنیفیکوس کدام بیماری‌ها را ایجاد می‌کند و چه کسی در بیشترین معرض خطر بیماری شدید می‌باشد؟**
۴. **چه بیماری‌هایی با آئروموناس مرتبط هستند؟**

پاسخ‌ها

۱. انتروباکتریاسیه، ویبریو و آئروموناس، باسیل‌های گرم منفی هستند که می‌توانند در انواعی از محیط‌های کشت بصورت هوازی و بی‌هوازی (بی‌هوازی اختیاری) رشد کنند و می‌توانند بسیاری از کربوهیدرات‌های مختلف را تخمیر کنند. برخلاف انتروباکتریاسیه، ویبریو و آئروموناس دارای یک فلاژل قطبی برای حرکت (بطور معمول جهت شناسایی استفاده نمی‌شود) و اکسیداز مثبت (به سهولت توسط تست‌های نقطه‌ای اندازه‌گیری می‌شود) هستند.
۲. ویبریوکلرا سروگروه O1 و O139 توکسین کلرا تولید می‌کنند که دارای ۵ زیرواحد B است که باعث اتصال به رسپتورهای سلولهای اپیتلیال روده می‌شود و یک زیر واحد A دارد که وارد سلول شده و با پروتئین‌های G (کنترل‌کننده آدنیلات سیکلاز) واکنش می‌دهد و منجر به تبدیل ATP به AMP حلقوی می شود، در نتیجه باعث افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها می‌گردد. اشریشیاکلی انتروتوکسین حساس به حرارت تولید می‌کند (اشریشیاکلی انتروتوکسینوژنیک [ETEC]) که این توکسین از لحاظ مورفولوژی و عملکرد مشابه توکسین کلرا است.
۳. ویبریو وولنیفیکوس عفونت‌های زخم و سپتی سمی ایجاد می‌کند که مخصوصاً در افراد مبتلا به بیماریهای زمینه‌ای کبدی، با میزان بالای مرگ و میر مرتبط است.
۴. آئروموناس باعث سه شکل از بیماری می‌شود: بیماری اسهالی در افراد سالم، عفونت‌های زخم مرتبط با تروما، بیماری سیستمیک فرصت‌طلب در افراد دچار ضعف سیستم ایمنی.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

ویبریو کلرا

کلمات کلیدی

سروگروه O1، کلرا، توکسین کلرا، صدف دریایی، گاستروانتریت.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تخمیرکننده، بی‌هوازی اختیاری، نیازمند به نمک جهت رشد.
- سویه‌ها به بیش از ۲۰۰ سروگروه (آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی O) تقسیم‌بندی می‌شوند.
- ویبریوکلرا سروگروه O1 به سروتیپ‌ها (اینابا، اوگاوا، هیکوجیما) و بیوتیپ‌ها (کلاسیک، التور) نیز تقسیم‌بندی می‌شوند.
- بیماری به وسیله توکسین کلرا (توکسین A-B کمپلکس) و پیلی هم تنظیم با پیلی واسطه‌گری می‌شود.

اپیدمیولوژی

- سروتیپ O1 مسئول پاندمی‌های بزرگ (اپیدمی‌های جهانی) بوده و همراه با مرگ و میر عمده‌ای در کشورهای در حال توسعه است، O139 می‌تواند بیماری‌های مشابهی ایجاد نماید.
- ارگانیسم در محیط‌های آبی شور رودخانه و دریا در سراسر جهان (شامل سواحل ایالات متحده آمریکا) یافت می‌شود، مرتبط با صدف دریایی سخت‌پوست می‌باشد.
- ارگانیسم می‌تواند آزادانه در آب تکثیر پیدا کند.
- سطوح باکتریایی در آب‌های آلوده در طی ماه‌های گرم افزایش می‌یابد.
- عمدتاً از طریق مصرف آب تازه آلوده‌شده گسترش می‌یابد.
- گسترش مستقیم فرد به فرد نادر است زیرا دوز عفونی بالا است، از آنجایی که اغلب ارگانیسم‌ها توسط اسیدهای معدی کشته می‌شوند دوز عفونی بالا است.

بیماری‌ها

- عفونت می‌تواند از کلونیزاسیون بدون علامت یا اسهال ملایم تا اسهال شدید به سرعت کشنده گستردگی داشته باشد.

تشخیص

- آزمایش میکروسکوپی مدفوع می‌تواند در عفونت‌های حاد در مکان‌های اپیدمیک بیماری مفید باشد اما با پیشرفت بیماری به سرعت منفی می‌گردد.
- ایمونواسی‌ها برای توکسین کلرا یا لیپوساکاریدهای O1 و O139 می‌توانند مفید باشند اگرچه اجرای آنالتیکی آزمایش‌ها کاملاً متغیر است.
- تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک مولتی پلکس می‌توانند برای شناسایی بسیاری از پاتوژن‌های روده‌ای (باکتری‌ها، ویروس‌ها، و انگل‌ها) استفاده شده و تست‌های تشخیصی انتخابی هستند.
- کشت باید در ابتدای دوره بیماری با نمونه‌های مدفوعی تازه نگهداری‌شده در pH خنثی یا قلیایی انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- جایگزینی مایع و الکترولیت بسیار مهم هستند.
- آنتی‌بیوتیک‌ها (مثلاً آزیترومایسین) میزان باکتری و تولید اگزوتوکسین و همچنین طول دوره اسهال را کاهش می‌دهد.
- افزایش بهداشت برای کنترل بیماری حیاتی است.
- ترکیبی از واکسن‌های دیواره سلولی غیرفعال شده و زیر واحد B توکسین کلرا محافظت و ایمنی گروهی محدودی ایجاد می‌کنند.

ویبریو پارا همولیتیکوس

کلمات کلیدی

همولیزین کاناگاوا، صدف دریایی، گاستروانتریت.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تخمیرکننده، بی‌هوازی اختیاری، نیازمند به نمک جهت رشد.
- تولید همولیزین مستقیم مقاوم به حرارت (همولیزین کاناگاوا) می‌کند که مرتبط با سویه‌های بیماریزا است.

اپیدمیولوژی

- ارگانیسم در محیط‌های آب شور رودخانه و دریا یافت می‌شود.
- بیماری مرتبط با مصرف صدف دریایی خام آلوده است.
- شایع‌ترین عامل گاستروانتریت باکتریایی در ژاپن و جنوب شرقی آسیا است.
- شایع‌ترین عامل گاستروانتریت مرتبط با غذای دریایی در ایالات متحده آمریکا است.

بیماری‌ها

- اغلب عفونت‌های علامت‌دار اسهال خود محدود شونده است.

تشخیص

- همانند ویبریوکلرا کشت باید انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- بیماری خود محدود شونده است اگرچه آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند طول دوره علائم و از دست دادن مایع را کاهش دهند.
- بیماری به وسیله پختن مناسب صدف دریایی پیشگیری می‌شود.
- واکسن در دسترس نیست.

ویبریو وولنیفیکوس

کلمات کلیدی

سپتی‌سمی، عفونت‌های زخم، بیماری کبدی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تخمیرکننده، بی‌هوازی اختیاری، نیازمند به نمک برای رشد.
- بیماریزایی با وجود کپسول پلی‌ساکاریدی و آنزیم‌های هیدرولیتیک مرتبط است.

اپیدمیولوژی

- عفونت با تماس زخم با آب شور آلوده یا مصرف صدف دریایی که به صورت نامناسب تهیه شده است مرتبط می‌باشد.

بیماری‌ها

- مرگ و میر بالا با سپتی‌سمی اولیه و عفونت‌های زخم مرتبط است و عمدتاً در بیماران دارای بیماری کبدی زمینه‌ای رخ می‌دهد.

تشخیص

- کشت زخم‌ها و خون انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- بیماری‌های تهدیدکننده حیات هستند که باید سریعا با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان شوند.
- مینوسایکلین یا داکسی‌سایکلین به همراه سفتریاکسون یا سفوتاکسیم درمان انتخابی است.
- واکسن در دسترس نیست.

جنس‌های ویبریو و آئروموناس دومین گروه اصلی از **باسیل‌های گرم منفی**، **بی‌هوازی اختیاری** و **تخمیرکننده** هستند. زمانی این ارگانیسم‌ها با یکدیگر در خانواده ویبریوناسیه دسته بندی می‌شدند و به واسطه **واکنش اکسیداز مثبت** (Positive Oxidase Reaction) و وجود **فلاژل‌های قطبی** (Polar Flagella) از خانواده انتروباکتریاسیه جدا گشتند. همچنین این ارگانیسم‌ها را به دلیل اینکه عمدتا در آب یافت می‌شوند و عامل بیماری گوارشی به شمار می‌آیند با همدیگر در یک دسته قرار می‌دهند. با این وجود، بر اساس توالی‌یابی دی‌اُکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) مشخص شد که این جنس‌ها ارتباطی خیلی کمی با هم داشته و هر کدام از آن‌ها متعلق به خانواده‌های جداگانه‌ای می‌باشند. امروزه *ویبریو* و *آئروموناس* به ترتیب در خانواده‌های ویبریوناسیه (Vibrionaceae) و آئروموناداسیه (Aeromonadaceae) طبقه بندی می‌شوند (جدول ۱-۲۳). علیرغم سازماندهی مجدد در تاکسونومی، بهتر است این باکتری‌ها را به دلیل اپیدمیولوژی و طیف بیماریزایی مشابه با هم در نظر بگیریم.

ویبریو

جنس *ویبریو* در طی سال‌های اخیر متحمل تغییرات متعددی بوده است و تعدادی از گونه‌های کمتر شایع، شناسایی شده و یا مجددا طبقه بندی شده‌اند. امروزه جنس ویبریو شامل بیش از ۱۵۰ گونه و زیرگونه از **باسیل‌های خمیده** (Curved Rods) است. تعدادی از گونه‌ها با بیماری‌های انسانی ارتباط دارند، اما سه گونه آن به طور ویژه پاتوژن‌های بسیار مهمی برای انسان هستند (جدول ۲-۲۳): **ویبریو کلرا**، **ویبریو پاراهمولیتیکوس** و **ویبریو وولنیفیکوس**.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های ویبریو می‌توانند در انواع مختلفی از محیط‌های ساده و در طیف دمایی وسیع (از ۱۴ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد) رشد کنند. همه گونه‌های *ویبریو* **جهت رشد نیاز به کلرید سدیم** (NaCl) دارند. ویبریو کلرا می‌تواند در غیاب نمک روی اغلب محیط‌ها رشد کند، در حالیکه بیشتر گونه‌های دیگر (گونه‌های هالوفیل [نمک دوست]) به نمک اضافه شده احتیاج دارند. ویبریوها می‌توانند طیف وسیعی از pH (مثلاً pH برابر ۶/۵ تا ۹) را تحمل کنند، اما به **اسیدهای معده حساس** می‌باشند. اگر تولید اسید معده کم شود یا خنثی شود، بیماران نسبت به عفونت‌های *ویبریو* حساس‌تر خواهند شد.

اغلب ویبریوها **فلاژل قطبی** (برای حرکت مهم است) و همچنین پیلی‌های مختلفی دارند که جهت بیماریزایی با اهمیت هستند (برای مثال، سویه‌های

جدول ۱-۲۳. گونه‌های مهم ویبریو و آئروموناس

ارگانیسم	ریشه تاریخی
ویبریو (*Vibrio*)	*vibrio* یعنی حرکت سریع یا جنبش داشتن (حرکت سریع ناشی از فلاژل‌های قطبی).
ویبریو کلرا (*V. cholerae*)	*cholera* یعنی وبا یا یک بیمار روده ای.
ویبریو پاراهمولیتیکوس (*V. parahaemolyticus*)	*para* یعنی در اطراف، *haema* یعنی خون، *lyticus* به معنی حل کننده (لیز کننده خون؛ سویه‌های توکسین کاناگاوا مثبت، همولیتیک هستند).
ویبریو ولنیفیکوس (*V. vulnificus*)	*vulnificus* یعنی عفونی کننده زخم‌ها (در ارتباط با عفونت‌های بارز در زخم می‌باشد).
آئروموناس (*Aeromonas*)	*aero* یعنی گاز یا هوا، *monas* یعنی تک یا واحد (باکتری‌های ایجاد کننده گاز).
آئروموناس کاویه (*A. caviae*)	*cavia* به معنی خوکچه هندی (اولین بار از خوکچه هندی جداسازی شد).
آئروموناس هیدروفیلا (*A. hydrophila*)	*hydro* یعنی آب، *philia* یعنی دوستدار و علاقه مند (آب دوست).
آئروموناس ورونی (*A. veronii*)	*veron* به افتخار باکتریولوژیست کاشف آن یعنی Veron نامگذاری گردید.

اپیدمیک ویبریو کلرا، دارای **پیلی‌های هم تنظیم با توکسین (Toxin co-regulated Pilus [TCP])** می‌باشند). ساختار دیواره سلولی ویبریوها نیز با اهمیت می‌باشد. تمامی سویه‌ها دارای **لیپوپلی ساکاریدهایی** هستند که از لیپید A (اندوتوکسین)، پلی ساکارید مرکزی و زنجیره جانبی پلی ساکارید O تشکیل شده است. پلی ساکارید O (O Polysaccharide) جهت تقسیم بندی گونه‌های ویبریو به **سروگروه‌ها (Serogroups)** استفاده می‌شود: بیش از ۲۰۰ سروگروه از ویبریو کلرا بعلاوه سروگروه‌های متعددی از ویبریو وولنیفیکوس و ویبریو پاراهمولیتیکوس وجود دارند. این شیوه طبقه بندی نسبت به طبقه بندی کلاسیک مزایای بیشتری دارد. **ویبریو کلرا**

جدول ۲-۲۳. شایع‌ترین گونه‌های ویبریو مرتبط با بیماری انسان

گونه	منبع عفونت	بیماری بالینی
ویبریو کلرا	آب و غذا	گاستروانتریت، باکتریمی
ویبریو پاراهمولیتیکوس	صدف ماهی و آب دریا	گاستروانتریت، عفونت زخم، باکتریمی
ویبریو وولنیفیکوس	صدف ماهی، آب دریا	باکتریمی، عفونت زخم

O1وO139، **توکسین کلرا (Cholera Toxin)** تولید کرده و مرتبط با اپیدمی‌هایی از وبا می‌باشند. سایر سویه‌های *ویبریو کلرا* معمولا توکسین کلرا تولید نمی‌کنند و ایجاد بیماری اپیدمیک نمی‌کنند. ویبریو کلرا سروگروه O1 به سروتیپ‌ها **اینابا (Inaba)**، **اوگاوا (Ogawa)** و **هیکوجیما (Hikojima)** و بیوتیپ‌ها (**کلاسیک [Classical]** و **التور [El Tor]**) تقسیم‌بندی می‌شوند. سویه‌ها می‌توانند بین سروتیپ اینابا و سروتیپ اوگاوا تغییر (Shift) کنند. هیکوجیما یک حالت موقتی است که در آن هر دو آنتی ژن‌های سروتیپ اینابا و اوگاوا بیان می‌شوند. از سال ۱۸۱۷ هفت پاندمی از عفونت‌های ویبریو کلرا در سراسر جهان به اثبات رسیده است. سویه‌های متعلق به بیوتیپ کلاسیک ویبریو کلرا، عامل ششمین پاندمی وبا در جهان بوده‌اند، در حالیکه سویه‌های متعلق به بیوتیپ التور ویبریو کلرا عامل هفتمین پاندمی کنونی می‌باشند.

ویبریو ولنفیکوس (*V. vulnificus*) و *ویبریو کلرا* غیر O1 (Non-O1 *V. cholerae*) **کپسول‌های پلی ساکاریدی اسیدی (Acidic Polysaccharide Capsules)** تولید می‌کنند که در ایجاد عفونت‌های منتشر با اهمیت می‌باشند. **ویبریو کلرا O1** کپسولی تولید نمی‌کند و بنابراین عفونت‌های ایجاد شده توسط این ارگانیسم محدود به روده بوده و منتشر نمی‌شوند.

ویبریو کلرا (*V. cholerae*) و ویبریو پاراهمولیتیکوس (*V. parahaemolyticus*) دارای دو کروموزوم حلقوی (Two Circular Chromosomes) هستند که هر کدام از این کروموزوم‌ها ژن‌های ضروری برای این باکتری‌ها را حمل می‌کنند. همچنین پلاسمیدهایی (Plasmids)، شامل پلاسمیدهای کد کننده مقاومت ضدمیکروبی به طور شایع

جدول ۳-۲۳. فاکتورهای بیماریزایی گونه‌های ویبریو

گونه‌ها	فاکتورهای بیماریزایی	اثرات بیولوژیکی
ویبریو کلرا	توکسین کلرا (Cholera Toxin)	افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها
	پیلی هم تنظیم با توکسین (Toxin Co-regulated Pilus)	محل اتصال برای CTXΦ ، واسطه اتصال به سلول‌های مخاطی روده
	پروتئین کموتاکسی (Chemotaxis Protein)	فاکتور اتصالی
	انتروتوکسین فرعی کلرا (Accessory Cholera Enterotoxin)	افزایش ترشح مایعات روده
	توکسین زونولا اوکلودنس (Zonula Occludens Toxin)	افزایش نفوذپذیری روده
	نورآمینیداز (Neuraminidase)	تغییر سطح سلول جهت افزایش GM1 (GM1 مکان اتصالی برای توکسین کلرا است).
ویبریو پاراهمولیتیکوس	همولیزین کاناگاوا (Kanagawa Hemolysin)	انتروتوکسینی که باعث القاء ترشح یون کلرید (اسهال آبکی) می‌گردد.
ویبریو وولنیفیکوس	کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule)	ضد فاگوسیتوز
	سیتولیزین (Cytolysins)، پروتئازها (Proteases)، کلاژناز (Collagenase)	سبب تخریب بافتی می‌گردند

در برخی گونه‌های ویبریو یافت شده است.

بیماریزایی و ایمنی

بیماریزایی *ویبریوکلرا* شامل کسب اولین توالی از ژنها شامل **پیلی هم تنظیم با توکسین (Toxin Co-regulated Pilus [TCP])** که روی ساختاری تحت عنوان **جزیره بیماریزایی ویبریو (Vibrio Pathogenicity Island [VPI-1])** قرار دارد و به دنبال آن آلودگی با **باکتریوفاژ CTXΦ (Bacteriophage CTXΦ)** که کدکننده ژن‌های دو زیر واحد **توکسین کلرا (ctxA و ctxB)** است رخ می‌دهد (جدول ۳-۲۳). این باکتریوفاژ به پیلی هم تنظیم با توکسین (Toxin co-regulated pilus [TCP]) به عنوان گیرنده سطح سلول برای باکتریوفاژ عمل کرده و به آن اجازه حرکت به درون سلول باکتری را می‌دهد و در آنجا با ژنوم ویبریو کلرا ادغام می‌گردد. همچنین لوکوس کروموزومی باکتریوفاژ لیزوژنیک حاوی دیگر فاکتورهای بیماریزایی است که شامل موارد زیر می‌باشند: ژن *ace* (*ace* gene) برای **انتروتوکسین فرعی کلرا (Accessory Cholera Enterotoxin)**، ژن *zot* (*zot* gene) برای **توکسین زونولا اوکلودنس (Zonnula Occludens Toxin)** و ژن *cep* (*cep* gene) برای **پروتئین‌های کموتاکسی (Chemotaxis Proteins)**. کپی‌های متعددی از این ژن‌ها در ویبریو کلرا O1 و O139 یافت شده‌اند و بیان آن‌ها توسط ژن‌های تنظیم کننده، تنظیم می‌گردد.

توکسین کلرا یک **مجموعه توکسینی A-B (Complex A-B Toxin)** است که از لحاظ ساختار و عملکرد شبیه انتروتوکسین حساس به حرارت (Heat-labile Enterotoxin) اشریشیا کلی می‌باشد. حلقه‌ای از ۵ زیر واحد B مشخص توکسین کلرا به گیرنده‌های گانگلیوزیدی GM_1 در روی سلول‌های اپیتلیال روده اتصال می‌یابند. بخش فعال زیر واحد A وارد سلول می‌شود و با پروتئین‌های G که آدنیلات سیکلاز را کنترل می‌کنند، واکنش می‌دهد و منجر به تبدیل کاتابولیک آدنوزین‌تری فسفات (ATP) به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) می‌شود. این عمل موجب افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها می‌شود. بیماران شدیدا آلوده، در هنگام اوج بیماری در هر ساعت بیش از یک لیتر مایع از دست می‌دهند. البته از دست دادن مایعات با چنین شدتی به طور طبیعی باعث دفع ارگانیسم به خارج از مجرای گوارشی می‌شود، با این وجود، ویبریو کلرا به وسیله روش‌هایی می‌تواند به **لایه سلول‌های مخاطی (mucosal cell layer)** متصل شود: (۱) پیلی هم تنظیم با توکسین (TCP)، که به واسطه کمپلکس ژنی *tcp* کد می‌شوند و (۲) **پروتئین‌های کموتاکسی (Chemotaxis Proteins)**، که بوسیله ژن‌های *cep* کد می‌شوند. سویه‌های غیر چسبنده

توانایی ایجاد عفونت را ندارند.

در غیاب توکسین کلرا، ویبریو کلرا O1 می‌تواند از طریق فعالیت توکسین زونولا اوکلودنس و انتروتوکسین فرعی کلرا، ایجاد اسهال نماید. همانطور که از نامش پیداست، توکسین زونولا اوکلودنس (Zonnula Occludens Toxin) موجب از بین رفتن اتصالات محکم (زونولا اوکلودنس) در مخاط روده کوچک می‌شود و در نتیجه باعث افزایش نفوذپذیری روده (Intestinal Permeability) می‌گردد و تولید انتروتوکسین نیز سبب افزایش ترشح مایعات می‌شود.

بر خلاف سایر سروتیپ‌های غیر O1، ویبریو کلرا O139 دارای کمپلکس بیماریزایی مشابهی با سویه‌های O1 است. بنابراین توانایی سویه‌های O139 در اتصال به مخاط روده و تولید توکسین کلرا، عامل ایجاد اسهال آبکی مشابه با اسهال وبا می‌باشد.

اگر چه انواع مختلفی از فاکتورهای بیماریزایی در سایر گونه‌های *ویبریو* شناسایی شده است، اما مکانیسم ایجاد بیماری توسط این گونه‌ها به خوبی شناخته نشده است. اغلب سویه‌های بیماریزای ویبریو پاراهمولیتیکوس ادهسین‌ها، یک همولیزین مستقیم مقاوم به حرارت (Thermostable Direct Hemolysin [TDH]) و سیستم‌های ترشحی تیپ III که سبب حیات باکتریایی و بیان فاکتورهای بیماریزایی می‌گردند، تولید می‌کنند. (TDH تحت عنوان همولیزین کاناگاوا (Kanagawa Hemolysin) نیز نامیده می‌شود). TDH، انتروتوکسینی (Enterotoxin) است که از طریق افزایش کلسیم داخل سلولی (Intracellular Calcium) باعث القای ترشح یون کلر در سلول‌های اپیتلیال می‌شود. یکی از روش‌های مهم جهت طبقه بندی سویه‌های بیماریزا *ویبریو پاراهمولیتیکوس*، تشخیص این همولیزین می‌باشد. این همولیزین بر روی محیط بلاد آگار با خون انسان (اما نه خون گوسفند) کلونی‌های بتا همولیتیک ایجاد می‌کند. این سویه‌های بیماریزا را به عنوان کاناگاوا مثبت (Kanagawa Positive) می‌شناسند.

ویبریو وولنیفیکوس در حضور اسیدهای معدی به سرعت لیزین (Lysine) را می‌شکند و محصولات جانبی قلیایی تولید می‌نماید. علاوه براین، باکتریها قادرند از طریق القاء آپوپتوز ماکروفاژ، از پاسخ ایمنی میزبان فرار کنند و توسط بیان پلی‌ساکارید کپسولی از فاگوسیتوز جلوگیری نمایند. *ویبریو وولنیفیکوس* همچنین پروتئین‌های سطحی دارد که باعث اتصال به سلولهای میزبان شده و توکسین‌های سایتولیتیکی ترشح می‌کند که منجر به نکروز بافت می‌گردند.

اپیدمیولوژی

گونه‌های *ویبریو* شامل *ویبریو کلرا*، به طور طبیعی در خلیج دریاها (Estuarine) و محیط‌های آبی سراسر جهان رشد می‌کنند. تمام گونه‌های ویبریو می‌توانند در آب‌های آلوده با میزان نمک بالا زنده مانده و تکثیر یابند. همچنین ویبریوهای بیماریزا می‌توانند در آب‌های حاوی صدف ماهی شیتینوس [Chitinous Sellfish] (مانند صدف خوراکی، حلزون دو کفه‌ای، صدف دو کفه ای) رشد و نمو نماید که نشان دهنده وجود ارتباط بین عفونت‌های ویبریو و مصرف صدف ماهی می‌باشد. همچنین افراد آلوده فاقد علایم بالینی می‌توانند به عنوان یک مخزن مهم ارگانیسم در مناطق اندمیک بیماری، مطرح باشند.

از سال ۱۸۱۷ هفت پاندمی بزرگ وبا اتفاق افتاده است که سبب مرگ هزاران نفر و تغییرات بزرگ اجتماعی-اقتصادی گردیده است. قبل از این زمان، بیماری‌های اسپورادیک و اپیدمیک اتفاق افتاده بود، اما انتشار جهانی بیماری تنها به علت مسافرت‌های بین قاره‌ای به واسطه جنگ‌ها و تجارت‌ها امکان پذیر گردید.

هفتمین پاندمی توسط بیوتیپ التور ویبریو کلرا O1 (V. cholera O1 biotype El Tor) ایجاد شد. این پاندمی در سال ۱۹۶۱ از آسیا شروع شد و در دهه ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ به آفریقا، اروپا و اقیانوسیه گسترش یافت. در سال ۱۹۹۱، سویه پاندمیک به پرو گسترش یافت و متعاقبا باعث ایجاد بیماری در اغلب کشورهای آمریکای جنوبی و مرکزی و همچنین در ایالات متحده و کانادا گردید. دومین سویه اپیدمیک در سال ۱۹۹۲ در هند ظاهر شد و به سرعت در سرتاسر آسیا گسترش یافت. این سویه یعنی ویبریو کلرا O139 بنگال [V. cholera O139 Bengal] توکسین کلرا تولید کرده و سایر ویژگی‌های آن مشابه با ویبریو کلرا O1 می‌باشد. این سویه اولین سویه غیر O1 است که می‌تواند بیماری اپیدمیک ایجاد کند و در بالغینی که قبلا با سویه‌های O1 آلوده شده اند، بیماری ایجاد نماید (نشان دهنده عدم ایجاد ایمنی محافظت کننده بعد از عفونت می‌باشد).

تخمین زده می‌شود که سالانه ۳ تا ۵ میلیون مورد وبا و ۱۲۰۰۰۰ مرگ در جهان رخ می‌دهد. جدیدترین اپیدمی‌ها در سال ۲۰۰۴ در بنگلادش بدنبال سیل و در سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹ در زیمباوه و در سال ۲۰۱۰ در هائیتی بدنبال زلزله ویران کننده اتفاق افتاد. **وبا از طریق آب و غذای آلوده** انتشار می‌یابد و از آنجایی که دوز بالایی از باکتری (مثلاً بیش از 10^8 ارگانیسم) جهت ایجاد عفونت در افراد با اسیدیته طبیعی معده نیاز است، انتشار مستقیم باکتری از شخصی به شخص دیگر غیر معمول است. در افراد فاقد اسید معده (آکلریدری) یا کاهش اسید معده (هیپوکلریدری)، دوز عفونی می‌تواند به کمتر از 10^3 تا 10^5 ارگانیسم برسد. سویه‌هایی که از بیماران دفع می‌شوند ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سویه‌های محیطی عفونی هستند، اگرچه این عفونت‌زایی بالا در طی ۲۴ ساعت پس از دفع ارگانیسم از دست خواهد رفت. از اینرو معمولا وبا در جوامع با **سطح بهداشت پایین** مشاهده می‌شود. در حقیقت یکی از نتایج پاندمی‌های وبا، پی بردن به نقش آب آلوده در انتشار بیماری و نیز نیازمند بودن جامعه به سیستم‌های بهداشتی پیشرفته جهت کنترل بیماری است. بنابراین مشاهده طغیان‌های وبا در زمان بلایای طبیعی از جمله زلزله هائیتی شگفت‌انگیز نمی‌باشد و کنترل زباله‌های بهداشتی ضروری است. توالی‌یابی DNA ژنوم‌های سویه‌های اپیدمیک به ما کمک کرده است که بفهمیم اپیدمی‌ها چگونه گسترش پیدا کرده و باقی مانده‌اند. سویه‌های ویبریوکلرا موجود در آبهای آلوده به طور تیپیک پلی‌کلونال هستند. در مقابل سویه‌های اپیدمیک مونوکلونال هستند و می‌توانند به وسیله خصوصیات بیماریزایی اختصاصی ایجاد بیماری کنند. از اینرو تماس با سویه‌هایی از ویبریوکلرا که غلظت آنها در آب ممکن است در طی فصل‌ها یا به دنبال بلای طبیعی کم و زیاد شود برای حفظ یک اپیدمی کافی نیست. تماس باید با کلون اختصاصی مسئول ایجاد بیماری باشد.

عفونت‌های ناشی از *ویبریو پاراهمولیتیکوس*، *ویبریو وولنیفیکوس* و سایر ویبریوهای بیماریزا در نتیجه مصرف غذاهای دریایی پخته شده به طور نامناسب خصوصا صدف‌های خوراکی یا تماس با آب آلوده دریا می‌باشد. **ویبریو پاراهمولیتیکوس**، شایع ترین علت گاستروانتریت باکتریال در ژاپن و جنوب شرقی آسیا است. این باکتری شایع ترین گونه ویبریو در ایجاد گاستروانتریت در ایالات متحده می‌باشد. **ویبریو وولنیفیکوس** به ندرت جداسازی می‌شود اما عامل عفونت‌های شدید زخم و بروز مرگ و میر بالا می‌باشد. ویبریو وولنیفیکوس شایع ترین علت سپتی سمی (Septicemia) ناشی از ویبریو است. گاستروانتریت ناشی از ویبریوها در تمام طول سال اتفاق می‌افتد، زیرا صدف‌های خوراکی معمولا در طول سال با میزان بالایی از ارگانیسم آلوده می‌شوند. در مقابل، سپتی سمی و عفونت‌های زخم ناشی از ویبریوها در طی ماه‌های گرم اتفاق می‌افتند، زیرا در این ماه‌ها ارگانیسم‌های موجود در آب دریا می‌توانند به میزان زیادی تکثیر یابند.

بیماری‌های بالینی

ویبریو کلرا

در اکثر افرادی که در تماس با **ویبریو کلرا O1** (*V. cholera* O1) توکسین زا هستند، عفونت‌های بدون علامت یا اسهال خود محدود شونده ایجاد می‌شود، با این وجود، در برخی از افراد اسهال‌های شدید و سریعا کشنده ایجاد می‌گردد (کادر ۱-۲۳). تظاهرات بالینی وبا حدود ۲ تا ۳ روز (می‌تواند کمتر از ۱۲ ساعت باشد) بعد از بلع باکتری‌ها آغاز می‌شود و با شروع ناگهانی اسهال آبکی و استفراغ همراه است. تب نادر است و ممکن است نشان‌دهنده عفونت ثانویه (Secondary Infection) باشد. از آنجایی که شخص مبتلا مایعات زیادی از دست می‌دهد، نمونه‌های مدفوعی به صورت رگه رگه، بی بو و بی رنگ، فاقد پروتئین و آمیخته با موکوس [**مدفوع آب برنجی (Rice-water Stools)**] می‌گردد. دفع زیاد مایعات و الکترولیت‌ها می‌تواند منجر به دهیدراتاسیون، کرامپ‌های عضلانی دردناک، اسیدوز متابولیک (در نتیجه از دست دادن بیکربنات) و شوک هیپوولمیک و هیپوکالمی (در نتیجه از دست دادن پتاسیم) گردد که با آریتمی قلب و نارسایی کلیوی همراه است. میزان مرگ و میر در بیماران درمان نشده ۷۰ درصد می‌باشد اما این میزان در بیمارانی که بلافاصله با جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها از دسته رفته درمان می‌شوند، به کمتر از ۱ درصد می‌رسد (مورد بالینی ۱-۲۳). بیماری ناشی از **ویبریو کلرا V. cholera O139) O139)** می‌تواند همانند بیماری ایجاد شده توسط ویبریو کلرا O1 شدید باشد. سایر سروتیپ‌های ویبریو کلرا [معمولا

کادر ۱–۲۳. خلاصه‌های بالینی ویبریو

ویبریو کلرا

وبا: با یک شروع ناگهانی از اسهال آبکی و استفراغ آغاز شده و می‌تواند به سمت اسهال شدید، اسیدوز متابولیک و هیپوکالمیا و شوک هیپوولمیک پیشرفت نماید.

گاستروانتریت: فرم خفیف‌تر بیماری اسهال بوده و می‌تواند توسط سویه‌های توکسین منفی ویبریو کلرا سروتیپ O1 و غیر O1 ایجاد شود.

ویبریو پاراهمولیتیکوس

گاستروانتریت: معمولا خود محدود شونده بوده و با یک شروع ناگهانی از اسهال آبکی، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، سردرد و تب با درجه پایین همراه است.

عفونت زخم: در اثر تماس با آب آلوده ایجاد می‌شود.

ویبریو ولنیفیکوس

عفونت زخم: عفونت‌هایی شدید و بالقوه کشنده‌های هستند که به وسیله اریتم، درد، تشکیل تاول، نکروز بافتی و سپتی سمی مشخص می‌شود.

ویبریو کلرا غیر O1 (V. cholera non-O1) O1 نامیده می‌شوند] توکسین کلرا تولید نمی‌کنند و معمولا عامل اسهال‌های آبکی ملایم می‌باشند. همچنین این سویه‌ها می‌توانند باعث عفونت‌های خارج روده‌ای از قبیل سپتی سمی، به ویژه در افراد دچار بیماری کبدی یا بدخیمی‌های خونی، گردند.

ویبریو پاراهمولیتیکوس

شدت گاستروانتریت ناشی از *ویبریو پاراهمولیتیکوس* می‌تواند از یک اسهال خود محدود شونده تا یک بیماری مشابه وبا ملایم، متغیر باشد. معمولا بیماری پس از یک دوره کمون ۵ تا ۷۲ ساعته (به طور متوسط ۲۴ ساعت) با بروز ناگهانی **اسهال آبکی (Watery Diarrhea)** شروع می‌شود. در نمونه‌های مدفوعی هیچ خون یا موکوسی مشاهده نمی‌شود بجز در مواردی که بیماری شدید می‌باشد. سردرد، دردهای شکمی، تهوع، استفراغ و تب با درجه پایین برای ۷۲ ساعت یا بیشتر باقی می‌ماند. معمولا بیماران بدون بجا ماندن عارضه خاصی بهبود می‌یابند (مورد بالینی ۲–۲۳). عفونت‌های زخم حاصل از این ارگانیسم می‌تواند در افرادی که با آب آلوده دریا تماس دارند، ایجاد گردد.

ویبریو وولنیفیکوس

ویبریو وولنیفیکوس یک گونه بسیار بیماریزا *ویبرو* است که مسئول بیش از ۹۰ درصد مرگ و میرهای ناشی از ویبریوها در ایالات متحده می‌باشد. **سپتی سمی اولیه (Primary Septicemia)** بعد از مصرف صدف‌های خوراکی خام یا **عفونت‌های زخم (Wound Infection)** سریعا پیشرونده بعد از مواجهه با آب آلوده دریا، شایع‌ترین تظاهرات این باکتری هستند. در مبتلایان به سپتی سمی اولیه، شروع ناگهانی تب و لرز، استفراغ، اسهال و درد شکمی وجود دارد. در اغلب موارد ضایعات ثانویه پوستی همراه با نکروز بافتی مشاهده می‌شود. میزان مرگ و میر در مبتلایان به سپتی سمی *ویبریو وولنیفیکوس* می‌تواند ۵۰ درصد باشد (مورد بالینی ۳–۲۳). عفونت‌های زخم بوسیله تورم اولیه، اریتم و درد در ناحیه زخم مشخص می‌شوند که به دنبال آن وزیکول‌ها یا تاول‌های بزرگ ایجاد می‌گردد و سرانجام بافت نکروز شده و علایم سیستمیک مانند تب و لرز ایجاد می‌شود. میزان مرگ و میر ناشی از عفونت‌های زخم بین ۲۰ تا ۳۰ درصد است. عفونت‌های ویبریو وولنیفیکوس در مبتلایان به بیماری کبدی، بیماری خونی (هماتوپویتیک)، یا نقص کلیوی مزمن و در دریافت کنندگان داروهای سرکوب کننده ایمنی، شدیدتر می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

گونه‌های ویبریو باسیل‌های گرم منفی، خمیده و کوچک (۰/۵ تا ۱/۵ تا ۳ میکرومتر) هستند. معمولاً تعداد زیادی از ارگانیسم‌ها در مدفوع بیماران مبتلا به وبا وجود دارند، بنابراین آزمایش مستقیم میکروسکوپی نمونه‌های مدفوعی می‌تواند در تشخیص احتمالی و سریع طغیان‌های اندمیک وبا کمک‌کننده باشد. با این وجود، همانطور که بیماری پیشرفت می‌کند با از دست دادن شدید مایعات ارگانیسم‌ها رقیق شده و تعداد آنها کاهش می‌یابد و در نتیجه روش میکروسکوپی کمتر مفید است. همچنین آزمایش نمونه‌های زخم رنگ‌آمیزی شده توسط گرم ممکن است در موارد مشکوک به عفونت‌های *ویبریو وولنیفیکوس* (برای مثال تماس افراد حساس به غذای دریایی یا آب دریا) مفید باشد.

مورد بالینی ۱-۲۳. وبای ایجاد شده توسط ویبریو کلرا

هر چند وبا در آفریقا، آسیا و آمریکای لاتین انتشار دارد، *ویبریوکلرا* O1 توکسین زا همچنین در طول ساحل خلیج آمریکا اندمیک می‌باشد. بیشتر بیماری‌های گزارش شده در ایالات متحده، در مسافرانی مشاهده می‌شود که به کشورهایی که دارای طغیان فعال وبا در جامعه شان هستند، سفر می‌کنند. با این وجود، بعد از طوفان کاترینا و طوفان ریتا، شرایط غیر بهداشتی در جوامع ساحلی نزدیک خلیج، خطر وبا را افزایش داد، به طوری که در گزارش زیر نشان داده می‌شود. سه هفته بعد از آسیب وسیع در جنوب شرقی لوئیزانا توسط طوفان کاترینا، یک مرد ۴۳ ساله به همراه همسر ۴۶ سال‌هاش دچار اسهال شدند. در حالی که زن، تنها اسهال خفیفی داشت، مرد یک روز بعد با علایم بالینی مانند تب، درد عضلات، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، اسهال شدید و دهیدراتاسیون در بیمارستان بستری شد. او سریعا دچار نقص کامل عملکرد کلیوی و تنفسی و نارسایی قلبی شد. سرانجام این فرد توسط درمان آنتی بیوتیکی و جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها سلامتی خود را بازیافت. ویبریو کلرا O1 توکسین‌زا، سروتیپ اینابا، بیوتیپ التور، در بیمارستان از نمونه مدفوعی هر دو بیمار جداسازی شد. ایزوله‌ها از همدیگر و از دیگر ایزوله‌هایی که قبلا با اسهال ساحل خلیج ارتباط داشتند توسط ژل الکتروفورز در میدان ضربانداز (PFGE) غیرقابل تشخیص بودند. این مورد پیشرفت سریع وبا در نتیجه اسهال شدید و دهیدراسیون را شرح می‌دهد و نیاز به درمان به وسیله جایگزینی آب از دست رفته است و مرتبط با از بین رفتن اصول پایه‌ای سلامت ملی به دنبال یک بلای طبیعی می‌باشد.

ایمونواسی‌ها

ایمونواسی‌ها برای شناسایی توکسین کلرا یا لیپوپلی‌ساکاریدهای O1 و O139 جهت تشخیص نواحی اندمیک وبا مورد استفاده قرار می‌گیرند. این تست‌ها دارای حساسیت (۹۷ درصد) و اختصاصیت متغیری هستند و با پیشرفت بیماری ارزش آنها کاهش می‌یابد زیرا ارگانیسم‌های کمتری در نمونه‌های بالینی وجود دارند.

تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک

تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک تجاری در حال حاضر بطور وسیع برای تشخیص عفونت‌های روده‌ای استفاده می‌شوند زیرا آنها سریع هستند و حساسیت بالایی در مقایسه با تست‌های جایگزین دارند. اغلب این تست‌ها

مورد بالینی ۲-۲۳. بیماری ناشی از ویبریو پاراهمولیتیکوس

در سال ۲۰۰۵ یکی از شناخته‌ترین طغیان‌های *ویبریو پاراهمولیتیکوس* در ایالات متحده گزارش شد. در ۱۹ ژوئیه، اداره اپیدمیولوژی نوادا، جداسازی ویبریو پاراهمولیتیکوس را از شخصی که یک روز بعد از خوردن صدف خوراکی در کشتی مسافرتی آلاسکا دچار گاستروانتریت شده بود را گزارش کرد. تحقیقات اپیدمیولوژیک نشان داد که ۶۲ نفر (۲۹ درصد میزان تهاجم) به دنبال مصرف یک عدد صدف خوراکی خام دچار گاستروانتریت شدند. افراد بیمار علاوه بر اسهال آبکی علایم دیگری شامل درد شکمی (۸۲ درصد)، لرز (۴۴ درصد)، درد عضلانی (۳۶ درصد)، سر درد (۳۲ درصد) و استفراغ (۲۹ درصد) داشتند که این علایم به مدت ۵ روز پایدار بود. اما هیچ یک از این افراد نیازی به بستری شدن در بیمارستان نداشتند. همه صدف‌های خوراکی از یک مزرعه برداشت شده بودند که دمای آب در این مزرعه در ماه‌های ژوئیه و آگوست مابین ۱۶/۶ تا ۱۷/۴ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. آب با دمای بیش از ۱۵ درجه سانتی‌گراد جهت رشد ویبریو پاراهمولیتیکوس مناسب می‌باشد. از زمان ۱۹۹۷، دمای آب مزارع کشت صدف به طور متوسط به میزان ۰/۲۱ درجه سانتی‌گراد افزایش یافته است و امروزه به طور ثابتی بیش از ۱۵ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. به دلیل گرمای فصلی، طیف *ویبریو پاراهمولیتیکوس* و بیماری‌های گوارشی مرتبط با آن به طور وسیعی گسترش یافته است.

تست‌های مولتی‌پلکس هستند و امکان شناسایی چندین پاتوژن روده‌ای باکتریایی، ویروسی و انگلی را فراهم می‌سازند. این تست‌ها به سرعت از لحاظ تشخیصی برای عفونت‌های روده‌ای استانداردسازی می‌شوند.

کشت

ارگانیسم‌های ویبریو به طور ضعیفی در محیط‌های اسیدی یا خشک زنده می‌مانند. نمونه‌ها باید در اوایل بیماری جمع‌آوری شوند و سریعا در محیط کشت تلقیح گردند. اگر در کشت باکتری تاخیر ایجاد شود باید نمونه‌ها را در محیط انتقالی کری بلایر (Cary-Blair Transport Medium) قرار داده و آن‌ها را در یخچال نگهداری کرد. ویبریوها در سالین گلیسرول بافری (Buffered Glycerol-saline) که یک محیط انتقالی مورد استفاده برای اغلب پاتوژن‌های روده‌ای می‌باشد، به میزان اندکی زنده می‌مانند.

مورد بالینی ۳-۲۳. سپتی سمی ایجاد شده توسط ویبریو وولنیفیکوس

سپتی سمی و عفونت‌های زخم به دنبال مواجهه با ویبریو وولنیفیکوس ایجاد میگردند. مورد بالینی زیر، خصوصیات تیپیک این بیماری‌ها را نشان می‌دهد. در یک مرد ۳۸ ساله با سابقه الکلیسم و دیابت وابسته به انسولین، ۳ روز بعد از خوردن صدف‌های خام علایم بالینی شامل تب، لرز، تهوع، درد عضلانی ایجاد شد. او روز بعد با تب بالا و دو ضایعه نکروتیک در ساق پای چپ در بیمارستان بستری شد. تشخیص بالینی مبنی بر وجود سپتی سمی داده شد و بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه انتقال یافت. درمان آنتی بیوتیکی آغاز شد و در دومین روز بستری شدن بیمار، ویبریو وولنیفیکوس از نمونه‌های خونی که در روز پذیرش جمع‌آوری شده بود، جداسازی گردید. علیرغم اقدامات پزشکی بسیار، وضعیت بیمار در حال زوال بود و در سومین روز بستری شدن فوت کرد. این مورد بالینی، پیشرفت سریع و کشنده بیماری *ویبریو وولنیفیکوس* و فاکتورهای خطر ناشی از خوردن صدف ماهی خام (به ویژه در افراد دارای بیماری کبدی) را نشان می‌دهد. اگر این فرد از طریق زخم سطحی آلوده شده با ویبریو وولنیفیکوس تماس پیدا کرده باشد بیماری با پیشرفت مشابه دیده می‌شود.

ویبریوها در اغلب محیط‌های مورد استفاده در آزمایشگاه‌ها جهت کشت مدفوع و زخم شامل بلاد آگار و مک کانکی آگار می‌توانند رشد کنند. همچنین از آگار انتخابی اختصاصی برای ویبریوها [مثلاً تیوسولفات سیترات بایل سالت ساکارز آگار (Thiosulfate Citrate Bile Salts Sucrose [TCBS]) و نیز براث غنی شده (مانند آلکالین پپتون براث (Alkaline Peptone Broth) با pH=۸/۶) می‌توان برای جداسازی ویبریوها از نمونه‌های حاوی مخلوطی از ارگانیسم‌ها (مانند مدفوع) استفاده نمود. ایزوله‌ها از طریق تست‌های بیوشیمیایی انتخابی، شناسایی می‌شوند و با استفاده از آنتی سرم‌های پلی والان، می‌توان سروتیپ‌ها را مشخص نمود. در تست‌هایی که برای شناسایی ویبریوهای هالوفیل استفاده می‌شوند (تست‌های بیوشیمیایی)، باید ۱ درصد کلرید سدیم (1% NaCl) به محیط اضافه نماییم.

درمان، پیشگیری و کنترل

قبل از آنکه مبتلایان به وبا، به علت کاهش شدید مایعات دچار شوک هیپوولمیک شوند، باید سریعا توسط جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها درمان گردند. درمان آنتی‌بیوتیکی در درجه دوم اهمیت قرار دارد و می‌تواند تولید توکسین و علائم بالینی را کاهش داده و به وسیله ریشه‌کنی سریع‌تر ارگانیسم، انتقال را کاهش دهد. هم اکنون یک تک دوز آزیترومایسین (Azithromycin) داروی انتخابی (Choice) برای کودکان و بالغین است، زیرا مقاومت به ماکرولیدها تقریباً ناشایع است. یک تک دوز از داکسی سایکلین یا سیپروفلوکساسین در بالغین غیرباردار می‌تواند در صورت فعال بودن در شرایط آزمایشگاهی بعنوان داروی جایگزین استفاده شود، با این وجود، مقاومت به تتراسایکلین و فلوروکینولون‌ها تقریباً شایع است.

گاستروانتریت *ویبریو پاراهمولیتیکوس* معمولا یک بیماری خود محدود شونده (Self–limited Disease) است، اما می‌توان از درمان آنتی بیوتیکی به همراه جایگزینی آب و الکترولیت‌ها جهت درمان مبتلایان به بیماری‌های شدید استفاده نمود. سپتی سمی و عفونت‌های زخم ناشی از *ویبریو وولنیفیکوس* باید سریعا توسط درمان آنتی بیوتیکی درمان شوند. ترکیبی از مینوسایکلین یا داکسی سایکلین به همراه سفتریاکسون و سفوتاکسیم ظاهرا موثرترین درمان می‌باشد.

افراد آلوده به ویبریو کلرا در طی چند روز اول از بیماری حاد، می‌توانند باکتری را به بیرون دفع کنند و این افراد، منبع مهمی برای عفونت‌های جدید هستند. اگرچه حالت ناقلیت طولانی مدت در وبا اتفاق نمی‌افتد، اما ویبریوها می‌توانند در مخازن دریایی و خلیج‌ها بصورت آزاد زندگی کنند. تنها اصلاح و بهبود سطح بهداشت می‌تواند در کنترل بیماری موثر باشد. این اصلاحات شامل مدیریت مناسب فاضلاب، استفاده از سیستم‌های تصفیه آب جهت حذف آلودگی منابع آب و اقدامات مناسب برای جلوگیری از آلودگی غذا می‌باشد.

اگرچه هیچ واکسن خوراکی وبا در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست، انواعی از واکسن‌های خوراکی کشته شده در خارج از ایالات متحده موجود می‌باشند، هر چند هیچ واکسنی محافظت طولانی‌مدت ایجاد نمی‌کند. یک واکسن کشته شده حاوی سلول‌های کامل *ویبریو کلرا* O1 همراه با زیرواحد B توکسین نوترکیب و با یا یک واکسن دو ظرفیتی کشته شده سلولهای کامل *ویبریوکلرا O1* و O139 برای محافظت کوتاه‌مدت مسافران در مجموعه‌های پرخطر

(برای مثال، تماس با آب تیمار نشـده یا مراقبت از بیماران مریض) در مناطق اندمیک جهان توصیه می‌شود. پیشگیری آنتی‌بیوتیکی در هنگام تماس با بیماران اهل خانه می‌تواند انتشـار وبا را محدود کند اما معمولاً در جوامعی که بیماری وجود دارد، تاثیری ندارد.

آئروموناس

آئروموناس یک باسـیل گرم منفی، بی‌هوازی اختیاری و تخمیرکننده اسـت که از لحاظ مورفولوژی شبیه اعضای خانواده انتروباکتریاسیه می‌باشد. همانند ویبریو، سازماندهی مجدد و گسـترده‌ای در تاکسونومی این باکتری‌ها رخ داده اسـت. تقریباً ۵۰ گونه و زیرگونه آئروموناس شناسایی شده است که بسـیاری از آن‌ها با بیماری‌های انسانی در ارتباط می‌باشـند. شـایع ترین پاتوژن‌ها عبارتند از آئروموناس هیدروفیلا (Aeromonas hydrophila)، آئروموناس کاویه (Aeromonas caviae) و آئروموناس ورونی بیووار سوبریه (A. veronii biovar sobria). این ارگانیسـم‌ها همه جا در آب شیرین و آب برکه وجود دارند.

گونه‌هـای آئروموناس باعث سـه شـکل از بیماری می‌شـوند: (۱) بیماری اسـهالی (Diarrheal Disease) در افراد سـالم، (۲) عفونت‌های زخم (Wound Infections)، و (۳) بیماری سیسـتمیک فرصت طلـب (Opportunistic Systemic Disease) در بیماران دچار نقص سیسـتم ایمنی (بویـژه افرادی که بیمـاری کبدی صفـراوی یا بدخیمی زمینه‌ای دارند). بیماری روده‌ای می‌تواند به صورت اسهال آبکی حاد، اسـهال دیسانتری که بوسیله درد شکمی شدید و وجود خون و لکوسـیت‌ها در مدفوع مشخص می‌شود و یا یک بیماری مزمن با اسـهال متناوب وجود داشته باشد. حالت ناقلیت گوارشـی در افراد آلوده مشـاهده می‌شود و بیشـترین میزان ناقلیت در ماه‌های گرم می‌باشد. بنابراین اهمیت آئروموناس‌های جدا شده از نمونه‌های روده ای، باید بر اساس علایم بالینی بیمار مشخص گردد. گاستروانتریت معمولا بعـد از خوردن آب یا غذای آلوده (مثلاً محصولات تازه، گوشـت، محصولات لبنی) رخ می‌دهـد، در حالیکه عفونت‌های زخم عمدتا بعد از مواجهه زخم‌های تروماتیک با آب آلـوده بوجود می‌آیند. یک شـکل غیـر معمول از

مـورد بالینـی ۴-۲۳. عفونت‌هـای زخـم ناشـی از آئروموناس

زالوهـای درمانـی (نظیـر *Hiruda medicinalis*) معمولا در جراحی پلاسـتیک استفاده می‌شـوند تا جریان خون را در هنگام جراحی پیوند پوسـت تحریـک کنند. زالوها خون راکد را حذف نموده و باعث تحریـک جریان یافتن خون به ناحیه پیوند پوسـت به مدت بیش از ۴۸ ساعت بعد از برداشتن زالو می‌گردد. این خونریزی (جریان یافتن خون) به واسـطه یک مهـار کننده ترومبین به نام هیرودیـن [Hirudin] (نام جنس از آن گرفته شـده اسـت) که در بـزاق زالوها وجـود دارد، صـورت می‌گیرد. آئروموناس در معـده زالوها حضور دارد و با تولید آنزیم‌های پروتئولیتیک سـبب هضم خون توسط زالوها می‌گردد. یکی از عوارض استفاده از زالوها، ایجاد عفونت‌های زخم توسـط آئروموناس می‌باشـد به طوری که در بیمار زیر نشان داده می‌شـود. یک زن ۶۲ ساله در ناحیه پیشانی دارای اپیتلیوما سـلول بازال (نوعی تومور) بود. این اپیتلیوما توسـط جراحی برداشـته شـد و توسط پیوند پوسـت، مکان جراحی پوشیده گردید. زالوهای پزشکی جهت رفع تورم در مکان پیوند استفاده شدند. زالوها را از تانک مخصوص زالوها بیرون آورده و به مدت یک سـاعت و در چهار فاصلـه مجزا بر روی زخم استفاده کردند. یازده روز بعد از جراحی اول، پیوندها عفونی به نظر می‌رسـیدند و حذف شدند (رد پیوند). کشت حاصل از این پیوندهـا، زالوها و آب موجود در تانک از نظر وجود آئروموناس مثبت بودند. سـپس بیمار با آنتی بیوتیک گوارشی درمان شد و پیوند مجدد پوست بدون استفاده از زالوها موفقیت آمیز بود.

عفونت‌های زخم ناشـی از آئروموناس در ارتباط با استفاده از زالوهای درمانی (Medicinal Leeches) اسـت که معده آن‌هـا با آئروموناس ورونـی بیووار سـوبریه (*A. veronii* biovar *sobria*) کلونیزه شده است (مورد بالینی ۴-۲۳).

اگرچـه فاکتورهای بیماریزایی بالقـوه متعددی [مانند اندوتوکسـین (Endotoxin)، همولیزین‌ها (Hemolysins) و انتروتوکسین‌های حسـاس به حرارت و مقاوم به حرارت (Heat-labile and Heat-stable Enterotoxins)] در *آئروموناس‌ها* شناسـایی شده است، اما نقش دقیق آن‌ها در ایجاد بیماری ناشناخته است.

بیماری اسـهال حاد، یک بیماری خود محدود شونده اسـت و تنها درمان حمایتی برای بیمـاران مبتلا توصیه می‌شـود. درمان ضد میکروبـی در مبتلایان به اسـهال مزمن، عفونت زخم و بیماری سیستمیک ضروری می‌باشد.

گونه‌های آئروموناس به پنی‌سیلین‌ها، اغلب سفالوسپورین‌ها و اریترومایسین مقاوم هستند. فلوروکینولون‌ها (مثلاً لووفلوکساسین، سیپروفلوکساسین) بر علیه سویه‌های جداسازی شده آئروموناس از ایالات متحده و اروپا تقریباً همواره موثر است، با این وجود، مقاومت در سویه‌های جداسازی شده از آسیا گزارش شده است. بنابراین تاثیر طولانی مدت فلوروکینولون‌ها در آینده مشخص خواهد شد. فلوروکینولون‌ها می‌توانند بصورت اولیه جهت درمان تجربی استفاده شوند، اما فعالیت آنها باید در محیط آزمایشگاه توسط تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی تائید شود.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک مرد ۵۷ ساله با سابقه دو روزه از اسهال آبکی و شدید در بیمارستانی در نیویورک بستری شده است. بیماری یک روز بعد از برگشت او از اکوادور آغاز شد. بیمار دچار دهیدراتاسیون شده بود و از عدم تعادل الکترولیت‌ها (اسیدوز، هیپوکالمی) رنج می‌برد. بیمار بهبودی خود را بعد از جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها جهت جبران مایعات و الکترولیت‌های از دست رفته ناشی از اسهال آبکی، بازیافت. کشت مدفوع برای ویبریو کلرا مثبت بود.

۱. علایم بالینی اختصاصی وبا کدامند؟
۲. مهمترین فاکتور بیماریزایی در بیماری وبا چیست؟ چه فاکتورهای ویرولانس دیگری در این باکتری توصیف شده‌اند؟ مکانیسم عمل این فاکتورها چگونه است؟
۳. چگونه بیمار، این عفونت را کسب می‌کند؟ چه تفاوتی در کسب این عفونت با کسب عفونت ایجاد شده توسط ویبریو پاراهمولیتیکوس یا ویبریو وولنیفیکوس وجود دارد؟
۴. چگونه می‌توان عفونت وبا را در نواحی اندمیک کنترل نمود؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های *ویبریو کلرا* از ناقلین بدون علامت تا اسهال آبکی شدید متغیر است. یک دوره تیپیک بیماری، ۲ تا ۳ روز پس از بلعیدن باکتری ایجاد می‌شود و به وسیله یک شروع ناگهانی اسهال آبکی و استفراغ مشخص می‌شود. اسهال فراوان بوده و منجر به دهیدراتاسیون، اسیدوز متابولیک و شوک هیپوولمیک (به دلیل از دست دادن پتاسیم) می‌شود. علایم می‌توانند بطور خودبخودی پس از چند روز اسهال، بهبود یابند.

۲. مهمترین فاکتور ویرولانس مسئول وبا، توکسین وبا می‌باشد (توکسین A-B). ۵ زیرواحد B در مولکول توکسین به رسپتورهای GM1 در سلولهای اپیتلیال روده متصل می‌شوند و یک سوراخ تشکیل می‌دهند که انتقال زیرواحد A را به داخل سلول تسهیل می‌کنند. زیرواحد A با پروتئین G که آدنیلات سیکلاز را کنترل می‌کند، واکنش می‌دهد و منجر به تبدیل کاتابولیک ATP به cAMP می‌شود. این حالت باعث افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها می‌گردد. سایر فاکتورهای ویرولانس ویبریو کلرا شامل TCP، توکسین زونولا اوکلودنس، انتروتوکسین فرعی وبا و فاکتور کلونیزاسیون می‌باشند.

۳. بیمار احتمالاً عفونت را بوسیله مصرف آب آلوده یا غذاها کسب کرده است. یک دوز عفونی بالا برای ایجاد عفونت مورد نیاز است، از اینرو بیماری اغلب به جوامعی که شرایط بهداشتی ضعیفی دارند، محدود است. عفونت با *ویبریو پارا همولیتیکوس* و *ویبریو وولنیفیکوس* اغلب بدنبال مصرف غذاهای دریایی خام یا نپخته (مخصوصاً صدف) ایجاد می‌شود.

۴. وبا در مناطق اندمیک بوسیله اصلاح بهداشت جامعه (مانند، مدیریت فاضلاب، بکارگیری سیستم‌های تصفیه جهت از بین بردن آلودگی ذخایر آب، استفاده از مراحل مناسب در پیشگیری از آلودگی غذاها) کنترل می‌شود.

فصل

۲۴

پسودوموناس و باکتری‌های وابسته

مردی ۷۰ ساله ۷ روز قبل در بخش مراقبت ویژه به دلیل کوتاه شدن شدید تنفس و دمای ۳۹ درجه سانتی گراد همراه با به وجود آمدن سرفه ترشحی و درد سینه پلوریتیک پذیرش شده بود. آزمایش سینه او وجود صدای خس خس در پایه هر دو ریه را نشان داد و خس خس در هر دو لوب فوقانی وجود داشت، رادیوگرافی سینه کدورت دوطرفه که همراه با برونکوپنومونی به وجود آمده بود را نشان داد. کشت‌های خلط و خون انجام شد و ۲۴ ساعت بعد آزمایشگاه جداسازی پسودومانس آئروژینوزا را گزارش کرد. پسودوموناس و دیگر باسیل‌های غیر تخمیرکننده که در این فصل بحث شده‌اند عمدتاً پاتوژن‌های فرصت‌طلبی می‌باشند که مسئول عفونت‌ها در بیماران بستری در بیمارستان، بیماران دارای نقص‌های ایمنی ذاتی (مثلاً ضعف عملکرد ریوی) یا پس از ضربه (مثلاً آلودگی زخم) هستند.

۱. پسودوموناس، بورخولدریا و استنوتروفوموناس چه فاکتورهای اپیدمیولوژیکی مشترکی دارند؟
۲. مهمترین فاکتور بیماریزایی پسودوموناس آئروژینوزا کدام است و چگونه عمل می‌کند؟
۳. چه جمعیتی از بیماران در معرض خطر عفونت‌های ناشی از بورخولدریا سپاسیا قرار دارند؟ سبب ایجاد چه عفونتی در این بیماران می‌شود؟
۴. چه آنتی‌بیوتیک‌هایی معمولاً بر علیه پسودوموناس، اما نه استنوتروفوموناس، و بر علیه استنوتروفوموناس، اما نه پسودوموناس آئروژینوزا موثر هستند؟

پاسخ‌ها

۱. تمام ارگانیسم‌ها همه جا در طبیعت وجود دارند و معمولاً مکان‌های مرطوب بیمارستان مانند سینک‌ها، دوش‌ها و تهویه کننده‌ها را آلوده می‌کنند.
۲. اگزوتوکسین A(ETA) سنتز پروتئین را از طریق مهار طویل شدن زنجیره پپتیدی، متوقف می‌نماید.
۳. بورخولدریا سپاسیا سبب ایجاد عفونت‌های تنفسی در مبتلایان به سیستیک فیبروزیس یا بیماری گرانولوماتوز مزمن می‌شود.
۴. پسودوموناس آئروژینوزا معمولاً به کارباپنم‌ها حساس بوده و همواره به تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول مقاوم می‌باشد. استنوتروفوموناس مالتوفیلیا معمولاً به تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول حساس بوده و همواره به کارباپنم‌ها مقاوم است.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

پسودوموناس آئروژینوزا

کلمات کلیدی

کپسول، اگزوتوکسین A، محیطی، فرصت‌طلب، عفونت‌های بیمارستانی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی کوچک که به طور تیپیک به صورت جفت جفت آرایش یافته‌اند.
- هوازی اجباری، اکسیدکننده گلوکز، دارای نیازهای تغذیه‌ای ساده.
- دارای کپسول پلی‌ساکاریدی موکوئیدی است.
- دارای فاکتورهای بیماریزایی متعدد شامل ادهسین‌ها (مثل فلاژله، پیلی، لیپوپلی‌ساکارید، کپسول آلژینات)، توکسین‌های ترشحی و آنزیم‌ها (مثل اگزوتوکسین A، پیوسیانین، پیووردین، الاستازها، پروتئازها، فسفولیپاز C، اگزوآنزیم‌های S و T)، و مقاومت ضدمیکروبی (ذاتی، اکتسابی، آداپتیو).

اپیدمیولوژی

- در همه جا در طبیعت و مکان‌های

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

محیطی مرطوب بیمارستان (مانند کف‌ها، سینک‌ها، دست‌شویی‌ها، ماشین‌های تهویه و دستگاه دیالیز) وجود دارد.
- بیماری شیوع فصلی ندارد.
- می‌تواند به صورت گذرا مجراهای تنفسی و معدی - روده‌ای بیماران بستری در بیمارستان به ویژه کسانی که با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف درمان شده‌اند، و یا با دستگاه درمان تنفسی تماس داشته‌اند را کلونیزه کند.
- بیماران در خطر بالای گسترش عفونت‌ها شامل بیماران نوتروپنیک یا دارای ضعف سیستم ایمنی، بیماران سیستیک فیبروزیس و بیمارانی که دچار سوختگی شده‌اند، می‌باشند.

بیماری‌ها
- بیماری‌ها شامل عفونت‌های مجرای تنفسی، مجرای ادراری، بافت‌های نرم و پوست، گوش‌ها، چشم‌ها و همچنین باکتریمی و اندوکاردیت می‌باشند.

تشخیص
- سریعاً بر روی محیط‌های آزمایشگاهی معمول رشد می‌کند.
- به وسیله خصوصیات کلونی (مانند همولیز بتا، پیگمان سبز، بوی شبیه به انگور) و تست‌های بیوشیمیایی ساده (مانند واکنش اکسیداز مثبت، استفاده اکسیداتیو از کربوهیدرات‌ها) شناسایی می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل
- استفاده ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر (مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی و بتالاکتام) به فراوانی نیاز است، درمان تک دارویی معمولاً غیرمؤثر بوده و می‌تواند سبب بروز سویه‌های مقاوم شود.
- تلاش‌های کنترل عفونت بیمارستان باید بر روی جلوگیری از آلودگی تجهیزات پزشکی استریل و انتقال بیمارستانی تمرکز داشته باشد. استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌تواند سبب ایجاد ارگانیسم‌های مقاوم گردد.

پسودوموناس‌ها و باسیل‌های غیر تخمیری وابسته، پاتوژن‌های فرصت طلب گیاهان، جانوران و انسان‌ها هستند. در طی سال‌های اخیر، طبقه بندی این ارگانیسم‌ها تغییرات زیادی نموده است و درک ما را از این ارگانیسم‌ها، پیچیده کرده است. علی‌رغم وجود بسیاری از جنس‌ها، مهمترین ایزوله‌های دارای اهمیت از نظر بالینی، اعضاء پنج جنس هستند: پسودوموناس (*Pseudomonas*)، بورخولدریا (*Burkholderia*)، استنوتروفوموناس (*Stenotrophomonas*)، اسینتوباکتر (*Acinetobacter*) و موراکسلا (*Moraxella*) (جدول ۱-۲۴). این ارگانیسم‌ها در این بخش، مورد بررسی قرار می‌گیرند.

پسودوموناس

جنس *پسودوموناس* در اصل از مجموعه بزرگ و ناهمگونی از باکتری‌های غیر تخمیری تشکیل شده بود که به دلیل تشابهات مورفولوژیکی شان، با همدیگر گروه بندی می‌شدند. از آنجایی که آن‌ها معمولاً بصورت سلول‌های جفتی که شبیه یک سلول واحد هستند، آرایش می‌یابند تحت عنوان پسودومونادها نامیده می‌شدند (شکل ۱-۲۴). در سال ۱۹۹۲، این جنس، به تعدادی جنس جدید (شامل *بورخولدریا* و *استنوتروفوموناس*) تقسیم گردید، به هر حال، هنوز در حدود ۲۵۰ گونه در جنس پسودوموناس وجود دارند. پسودوموناس آئروژینوزا، مهمترین گونه بوده و تنها گونه‌ای است که در اینجا مورد بررسی قرار می‌گیرد.

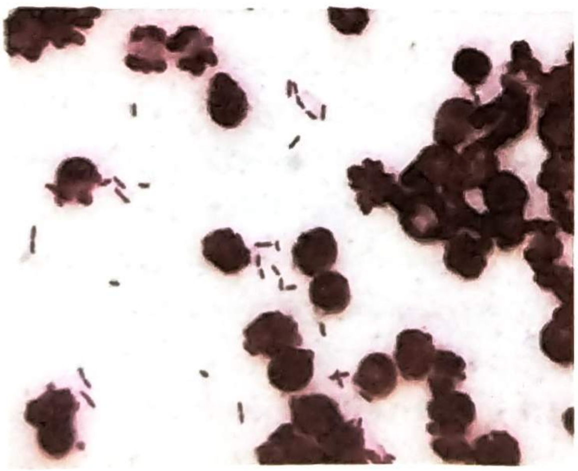
اعضاء جنس پسودوموناس در خاک، مواد آلی در حال فساد، پوشش گیاهی و آب پیدا می‌شوند. متاسفانه، آن‌ها همچنین در سراسر محیط بیمارستان، در مخازن مرطوب مانند غذاها، گل‌های بریده، وان دستشویی، توالت‌ها، زمین شورها (تی)، وسایل درمان تنفسی و دستگاه دیالیز و حتی در محلول‌های ضد عفونی کننده یافت می‌شوند. حمل این ارگانیسم‌ها بصورت پایدار به عنوان بخشی از فلور نرمال میکروبی انسان، به جز در بیماران بستری و میزبان‌های غیربستری دچار نقص ایمنی، غیرشایع می‌باشد.

انتشار محیطی گسترده پسودوموناس، احتمالا به دلیل نیازهای رشدی ساده و تطبیق پذیری تغذیه‌ای می‌باشد.

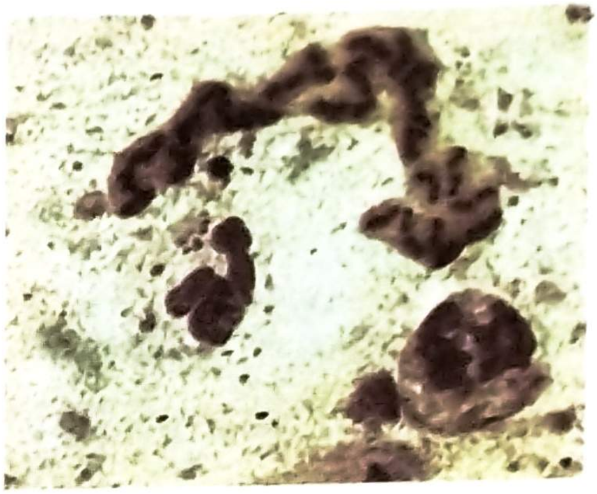
جدول ۱-۲۴. باسیل‌های گرم منفی و غیرتخمیر کننده مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
اسینتوباکتر (*Acinetobacter*)	*akinetos* یعنی ناتوان در حرکت، *bactrum* یعنی باسیل (باسیل غیرمتحرک)
اسینتوباکتر بائومانی (*A. baumannii*)	بائومانی به افتخار کاشف آن Baumann نامگذاری گردید
بورخولدریا (*Burkholderia*)	بورخولدریا به افتخار کاشف آن Burkholder نامگذاری گردید
بورخولدریا سپاسیا (*B. cepacia*)	*cepacia* یعنی شبیه پیاز (اولین سویه‌ها از پیاز فاسد جداسازی شدند)
بورخولدریا مالئی (*B. mallei*)	*mallei* برگرفته از *malleus* یعنی نام لاتین بیماری گلاندرز در اسب می‌باشد
بورخولدریا پسودومالئی (*B. pseudomallei*)	*pseudes* یعنی کاذب، *mallei* اشـاره به این حقیقت که این گونه‌ها بسیار شبیه بورخولدریا مالئی هستند
موراکسلا (*Moraxella*)	موراکسـلا به افتخار چشم پزشک سوئیسی بنام Morax (که اولین بار گونه‌ها را تشخیص داد) نامگذاری گردید
موراکسلا کاتارالیس (*M. catarrhalis*)	*catarrhus* یعنی ریزش یا زکام (اشاره به التهاب غشاهای مخاطی مجرای تنفسی)
پسودوموناس (*Pseudomonas*)	*pseudes* یعنی کاذب، *monas* یعنی واحد (اشاره به ظاهر ارگانیسم‌های جفت که شبیه یک سلول واحد در هنگام رنگ آمیزی گرم مشاهده می‌شوند)
پسودوموناس آئروژینوزا (*P. aeruginosa*)	*aeruginosa* یعنی پر از لکه‌هایی به رنگ مس یا سبز (اشاره به پیگمانتاسیون سبز ناشی از پیگمان‌های آبی و زرد تولید شده توسط این گونه)
استنوتروفوموناس (*Stenotrophomonas*)	*stenos* یعنی باریک، *trophos* یعنی کسـی که به واحدها (*monas*) غذا می‌دهد (اشاره به باکتری‌هایی نازکی که جهت رشد به تعداد کمی سوبسترا نیاز دارند)
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا (*S. maltophilia*)	*malt* یعنی مالت یا جو (دانه جوانه زده)، *philia* یعنی دوست (دوستدار مالت)

آن‌ها قادر هستند از بسـیاری ترکیبات آلی به عنوان منبع کربن و نیتروژن استفاده کنند، حتی برخی گونه‌ها می‌توانند در آب مقطر با اسـتفاده از مواد مغذی ناچیز رشـد نمایند. همچنین، این ارگانیسـم‌ها دارای بسـیاری از فاکتورهای سـاختمانی، آنزیم‌ها و توکسین‌ها هسـتند که بیماریزایی آن‌هـا را افزایـش داده و باعـث مقاومت بـه اغلب آنتی بیوتیک‌های مورد اسـتفاده معمول می‌گردد. جای تعجب است که پسـودوموناس‌ها با وجود اینکه در همه جا حضور داشـته و تقریبا در همه محیط‌ها رشـد کـرده، و با وجود خصوصیات بیماریزایی متعدد و مقاومت به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها، پاتوژن‌های بسیار شایعی نمی‌باشند. خوشبختانه، عفونت‌هـای *پسـودوموناس* عمدتا بصـورت فرصت‌طلب می‌باشـند (یعنـی بیماری محـدود به بیمـاران دریافت کننده آنتی بیوتیک‌های وسـیع الطیف که باعث سـرکوب باکتری‌هـای نرمال روده می‌گردند یـا بیماران دچار نقص سیستم ایمنی می‌باشـد). علاوه بر این، بیان شاخص‌های بیماریزایی به وسـیله سیستم‌های کمپلکس سیگنال‌دهنده تراکم سلولی (کوئوروم سنسـینگ) تنظیم می‌شوند که به وسیله فاکتورهای میزبان از قبیل وجود سرم و سایتوکین‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند.



شـکل ۱-۲۴. رنگ آمیزی گرم *پسـودوموناس آئروژینوزا* که سلول‌ها به صورت تکی و جفت آرایش یافته‌اند.



شکل ۲-۲۴. رنگ آمیزی گرم پسودوموناس آئروژینوزا که توسط ماده کپسولی موکوئیدی در بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزیس احاطه شده است.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های *پسودوموناس* معمولاً باسیل‌های گرم منفی (۱/۵ تا ۵ میکرومتر طول و ۰/۵ تا ۱ میکرومتر عرض) متحرک، راست تا حدودی خمیده هستند و به طور تیپیک بصورت جفت آرایش می‌یابند (شکل ۱-۲۴ را ببینید). ارگانیسم‌ها از طریق تنفس هوازی (توسط اکسیژن به عنوان گیرنده نهایی الکترون از کربوهیدرات‌ها استفاده می‌نماید. اگرچه، پسودوموناس‌ها به عنوان هوازی اجباری توصیف می‌شوند ولی آن‌ها می‌توانند با استفاده از نیترات (Nitrate) و آرژنین (Arginine) به عنوان گیرنده فرعی الکترون، به صورت بی‌هوازی (Anaerobically) رشد نمایند. وجود سیتوکروم اکسیداز در گونه‌های پسودوموناس (حضور سیتوکروم اکسیداز را می‌توان توسط یک تست سریع ، در طی ۵ دقیقه تشخیص داد)، جهت تمایز آن‌ها از انتروباکتریاسیه و *استنوتروفوموناس* (*Stenotrophomonas*) استفاده می‌گردد. برخی سویه‌ها، به علت حضور کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) فراوان بصورت موکوئید مشاهده می‌گردند (شکل ۲-۲۴)؛ این سویه‌ها، بویژه در بیماران دچار سیستیک فیبروزیس (CF) شایع می‌باشند. برخی گونه‌ها، پیگمان‌های قابل انتشار (Diffusible Pigments) (مانند پیوسیانین (آبی)، پیووردین (زرد- سبز) و پیوروبین (قرمز- قهوه ای)) تولید می‌کنند که به آن‌ها، یک ظاهر مشخص در محیط کشت می‌دهند و شناسایی اولیه را تسهیل می‌نماید.

پسودوموناس آئروژینوزا یکی از بزرگترین ژنوم‌های باکتریایی را دارد که ۵۵۶۷ ژن از جمله ۴۶۸ ژن تنظیم کننده را رمزدهی می‌نماید. مهم است بدانیم که پسودوموناس آئروژینوزا بسیار تطبیق‌پذیر است و می‌تواند در طیف وسیعی از شرایط محیطی و در حضور ضدمیکروب‌ها رشد نماید.

بیماریزایی و ایمنی

پسودوموناس آئروژینوزا دارای فاکتورهای بیماریزایی متعددی شامل ادهسین‌ها، توکسین‌ها و آنزیم‌ها می‌باشد. علاوه بر این، سیستم ترشحی تیپ III (Type III Secretion System) بوسیله پسودوموناس آئروژینوزا به عنوان سیستم انتقالی استفاده می‌گردد که بویژه در تزریق توکسین‌ها به داخل سلول میزبان موثر است. علیرغم تنوع فاکتورهای بیماریزایی، اکثر محققان معتقدند که فاکتورهای متعددی باید با همدیگر عمل نمایند تا *پسودوموناس آئروژینوزا* بتواند باعث ایجاد بیماری گردد.

ادهسین‌ها

همانند بسیاری از باکتری‌ها، اتصال به سلول‌های میزبان، جهت ایجاد عفونت ضروری است. حداقل چهار جزء ساختمانی در سطح پسودوموناس آئروژینوزا، این اتصال را تسهیل می‌کند: (۱) تاژک، (۲) پیلی، (۳) لیپوپلی‌ساکارید (LPS)، و (۴) آلژینات. تاژک و همچنین پیلی واسطه تحرک در *پسودوموناس آئروژینوزا* هستند و بخش لیپید A از LPS، مسئول فعالیت اندوتوکسین می‌باشد. آلژینات (Alginate) یک اگزوپلی ساکارید موکوئیدی (Mucoid Exopolysaccharide) است که یک کپسول (Capsule) برجسته را در سطح باکتری تشکیل می‌دهد و باعث محافظت ارگانیسم در برابر فاگوسیتوز و کشته شدن توسط آنتی بیوتیک‌ها می‌گردد. تولید این پلی ساکارید موکوئیدی تحت تنظیم پیچیده‌ای است. ژن‌های کنترل کننده تولید پلی‌ساکارید آلژینات، در بیماران از قبیل افراد مبتلا به سیستیک فیبروزیس (CF) یا دیگر بیماری‌های تنفسی مزمن فعال می‌شوند و این افراد مستعد کلونیزاسیون طولانی مدت با این سویه‌های موکوئیدی پسودوموناس آئروژینوزا هستند.

توکسین‌ها و آنزیم‌های ترشحی

اعتقاد بر این است که اگزوتوکسین A (Exotoxin A [ETA]) یکی از مهمترین فاکتورهای بیماریزایی تولید شده توسط سویه‌های بیماریزای *پسودوموناس آئروژینوزا* است. این توکسین بسیار شبیه به توکسین دیفتری (Diphtheria Toxin) تولید شده توسط کورینه باکتریوم دیفتریه، از طریق مهار طویل شدن زنجیره پپتیدی در سلول‌های یوکاریوتی، باعث اختلال در سنتز پروتئین می‌گردد. با این وجود، توکسین ایجاد شده توسط این دو ارگانیسم از لحاظ ساختاری و ایمونولوژیکی با همدیگر متفاوت بوده و قدرت اگزوتوکسین A نسبت به توکسین دیفتری، کمتر می‌باشد. اگزوتوکسین A احتمالا با نکروز پوستی (Dermatonecrosis) ایجاد شده در زخم‌های سوختگی، آسیب قرنیه در عفونت‌های چشم، و آسیب بافتی در عفونت‌های مزمن تنفسی مرتبط است.

پیگمان آبی، پیوسیانین (Pyocyanin)، تولید شده توسط پسودوموناس آئروژینوزا تولید اشکال سمی اکسیژن یعنی سوپراکسید و پراکسید هیدروژن را کاتالیز می‌نماید. این پیگمان، همچنین، باعث تحریک آزاد سازی اینترلوکین ۸ (IL-8) گشته که منجر به افزایش جذب نوتروفیل‌ها می‌گردد. پیگمان زرد – سبز یعنی پیووردین (Pyoverdin)، یک سیدروفور است که به آهن جهت استفاده در متابولیسم متصل می‌شود. همچنین این پیگمان، ترشح دیگر فاکتورهای بیماریزایی شامل ETA را تنظیم می‌کند.

دو آنزیم الاستاز یعنی LasA [سرین پروتئاز (Serine Protease)] و LasB [متالوپروتئازروی (Zinc Metaloprotease)] در تجزیه الاستین بصورت سینرژیسم عمل نموده و موجب آسیب در بافت‌های حاوی الاستین و ایجاد آسیب در پارانشیم ریه و ضایعات خونریزی دهنده (اکتیما گانگرونوزوم (Ecthyma Gangrenosum)) مرتبط با عفونت‌های منتشر پسودوموناس آئروژینوزا می‌گردند. این آنزیم‌ها همچنین می‌توانند اجزاء کمپلمان را تجزیه کرده و عمل نوتروفیل‌ها و کموتاکسی آن‌ها را مهار نمایند و منجر به گسترش بیشتر و صدمه بافتی در عفونت‌های حاد گردند. عفونت‌های مزمن پسودوموناس بوسیله تشکیل آنتی بادی‌ها بر علیه LasA و LasB و رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بافت‌های عفونی مشخص می‌شوند. آلکالین پروتئاز (Alkaline Protease) همانند الاستازها در تخریب بافت و گسترش پسودوموناس آئروژینوزا نقش دارد. همچنین این آنزیم در پاسخ ایمنی میزبان ایجاد اختلال می‌نماید.

فسفولیپاز C (Phospholipase C)، یک همولیزین حساس به حرارت (Heat–labile Hemolysin) است که لیپیدها و لسیتین را شکسته و تسهیل کننده تخریب بافت می‌باشد. نقش واقعی این آنزیم در عفونت‌های مجرای تنفسی و ادراری (UTIs) نامشخص است، اگر چه ارتباط مهمی بین تولید این همولیزین و بیماری شناسایی شده است.

اگزوآنزیم‌های S و T (Exoenzymes S and T)، توکسین‌های خارج سلولی تولید شده توسط *پسودوموناس آئروژینوزا* هستند. زمانی که سیستم ترشحی تیپ III، این پروتئین‌ها را به داخل سلول‌های یوکاریوت هدف خود وارد می‌کند، تخریب سلول اپیتلیال رخ می‌دهد و گسترش باکتریایی، تهاجم بافتی و نکروز تسهیل می‌گردد. این سایتوتوکسیتی (سمیت سلولی) از طریق بازآرایی اکتین (Actin Rearrangement) صورت می‌گیرد.

مقاومت آنتی بیوتیکی

پسودوموناس آئروژینوزا به طور ذاتی به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها مقاوم است و می‌تواند مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بیشتر را از طریق انتقال افقی ژن‌های مقاومت و موتاسیون‌ها کسب نماید. مسئول مکانیسم‌های اصلی برای مقاومت ذاتی میزان پایین حرکت آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق سوراخ‌های غشاء خارجی به درون سلول باکتریایی به همراه خروج سریع آنتی‌بیوتیک‌ها در نتیجه تنظیم ذاتی پمپ‌های خارج‌کننده (Efflux Pumps) هستند. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بیشتر از قبیل آمینوگلیکوزیدها و بتالاکتام‌ها می‌تواند از طریق انتقال افقی ژن‌های مقاومت روی پلاسمیدها و دیگر عناصر ژنتیکی جهش‌های ژن‌هایی که بیان مقاومت را افزایش می‌دهند می‌تواند کسب (مقاومت اکتسابی) شده باشد. شکل سوم مقاومت یعنی مقاومت آداپتیو (Adaptive Resistance) وقتی پسودوموناس با محرک‌های محیطی یا آنتی‌بیوتیک‌های اختصاصی برخورد می‌کند تحریک می‌شود. برای مثال

تشکیل بیوفیلم مثلاً قبل در ریه‌های بیمار مبتلا به CF یا روی سطح کترها می‌تواند ژن‌های تنظیمی باکتریایی را تحریک کرده که اجازه بیان مقاومت را می‌دهد. به همین شکل، برخورد با برخی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (مانند سفتازیدیم) سبب تحریک بیان ژن *ampC* در *پسودوموناس* می‌گردد که نتیجه آن غیرفعال شدن بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌باشد. مهم است مشخص شود که تست‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه (in vitro) می‌تواند مقاومت ناشی از مکانیسم‌های ذاتی و اکتسابی را شناسایی کند اما احتمالاً نخواهد توانست مقاومت آداپیتو را پیش‌بینی کند، این بدان دلیل است که این تست‌های آزمایشگاهی دارای محدودیت‌های اساسی می‌باشند.

اپیدمیولوژی

پسودوموناس یک پاتوژن فرصت طلب است و در محیط‌های مختلفی حضور دارد. برای جداسازی ارگانیسم از سطوح مرطوب، تنها کافی است در جستجوی ارگانیسم باشیم. *پسودوموناس* نیازهای تغذیه‌ای ساده داشته، طیف وسیعی از دماها را تحمل می‌کند (۴ تا ۴۲ درجه سانتی‌گراد) و به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها و مواد ضد عفونی کننده، مقاوم است. در واقع، جداسازی پسودوموناس از یک منبع محیطی (مانند کف یا سینک بیمارستان) ارزش بسیار اندکی دارد مگر اینکه شواهد اپیدمیولوژیک نشان دهد که این مکان آلوده، مخزن عفونت است.

علاوه بر این، جداسازی *پسودوموناس* از یک بیماران بستری در بیمارستان، نگران کننده بوده، ولی معمولا استفاده از دارو الزامی نمی‌باشد مگر اینکه نشانه‌هایی از بیماری وجود داشته باشد. جداسازی *پسودوموناس* از یک نمونه بالینی، بویژه گونه‌هایی غیر از پسودوموناس آئروژینوزا، ممکن است نشان دهنده کلونیزاسیون موقت بیمار یا آلودگی محیطی نمونه در طی جمع‌آوری یا پردازش آزمایشگاهی باشد. بیماران در خطر بالا برای گسترش عفونت‌های ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* شامل بیماران نوتروپنیک یا دارای نقص سیستم ایمنی، بیماران CF، بیماران سوختگی و افراد دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف هستند. تخمین زده می‌شود که پسودوموناس آئروژینوزا سالانه مسئول بیش از ۵۰۰۰۰ از عفونت‌های مرتبط با مراقبت بهداشتی در ایالات متحده آمریکا بوده و تقریباً مسئول ۴۴۰ مورد مرگ است.

بیماری‌های بالینی

عفونت‌های تنفسی

شدت عفونت‌های *پسودوموناس آئروژینوزا* در دستگاه تنفسی تحتانی می‌تواند از **کلونیزاسیون بدون علامت** یا التهاب خوش خیم برونشیول‌ها (تراکئوبرونشیت) تا **برونکوپنومونی نکروز دهنده شدید (Severe Necrotizing Bronchopneumonia)**، متفاوت باشد. کلونیزاسیون باکتری، در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس (CF)، سایر بیماری‌های ریوی مزمن یا نوتروپنی مشاهده می‌شود. عفونت‌ها در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس با وخیم شدن بیماری زمینه‌ای و بیماری مهاجم ریوی مرتبط هستند. سویه‌های موکوئیدی معمولا از نمونه‌های چنین بیمارانی جداسازی می‌شوند و از بین بردن آن‌ها مشکل می‌باشد، زیرا عفونت‌های مزمن ناشی از این باکتری‌ها با افزایش پیشرونده در مقاومت آنتی‌بیوتیکی اکتسابی و بیان مقاومت آداپتیو مرتبط می‌باشند (بحث قبل‌تر را ببینید).

شرایطی که بیماران دچار نقص سیستم ایمنی را مستعد عفونت‌های ناشی از *پسودوموناس* می‌کند شامل: (۱) درمان قبلی با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف که باعث از بین رفتن جمعیت باکتری‌های نرمال و محافظت کننده می‌شود، و (۲) استفاده از دستگاه تهویه مکانیکی، که ممکن است باعث ورود ارگانیسم به مجاری هوایی تحتانی شود. بیماری تهاجمی در این جمعیت، بوسیله برونکوپنومونی دو طرفه منتشر همراه با تشکیل میکروآبسه و نکروز بافتی مشخص می‌شود. میزان مرگ و میر بالا و برابر ۷۰ درصد است.

عفونت‌های اولیه پوستی و بافت نرم

پسودوموناس آئروژینوزا می‌تواند سبب عفونت‌های پوستی مختلفی شود. عفونت‌های **زخم‌های سوختگی (Burn Wounds)**، شایع ترین موارد شناخته شده می‌باشند (شکل ۳-۲۴). کلونیزاسیون زخم سوختگی به دنبال آن آسیب عروق موضعی، نکروز بافتی و سرانجام باکتریمی

کادر ۱-۲۴. خلاصه‌های بالینی برای باسیل‌های گرم منفی غیر تخمیر کننده

پسودوموناس آئروژینوزا

عفونت‌های تنفسی: طیف بیماری از آزار خفیف نای (تراکئوبرونشیت) تا نکروز پارانشیم ریه (برونکوپنومونی نکروزان) متغیر است.

عفونت‌های اولیه پوست: طیف بیماری از عفونت‌های فرصت طلب در زخم‌های موجود (سوختگی) تا عفونت‌های موضعی فولیکول‌های مو (مرتبط با تماس با آب‌های آلوده مانند hot tubs) متغیر می‌باشد.

عفونت‌های مجرای ادراری: عفونت‌های فرصت طلبی هستند که در بیماران دارای کتترهای ادراری یا افرادی که از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف (باعث بروز باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک می‌گردد) استفاده می‌کنند، مشاهده می‌شود.

عفونت‌های گوش: طیف بیماری از آزار خفیف گوش خارجی (Swimmer's Ear) تا تخریب تهاجمی استخوان‌های جمجمه‌ای مجاور با گوش عفونی، متغیر می‌باشد.

عفونت‌های چشم: عفونت‌های فرصت طلبی هستند. عفونت‌های چشمی در قرنیه‌هایی که به طور ملایم آسیب دیده‌اند، ایجاد می‌شوند.

باکتریمی: انتشار باکتری از محل عفونت اولیه (مانند ریه) به سایر ارگان‌ها و بافت‌ها است، که به وسیله ضایعات پوستی نکروتیک (اریتماگانگرونوزوم) مشخص می‌شود.

کمپلکس بورخولدریا سپاسیا

عفونت‌های تنفسی: بدترین عفونت‌ها در بیماران مبتلا به بیماران گرانوماتوز مزمن یا فیبروزکیستیک ایجاد می‌شوند و عفونت‌ها در صورت پیشرفت باعث تخریب جدی بافت ریه می‌گردند.

عفونت‌های فرصت طلب: مانند عفونت‌های مجرای ادراری در بیمارانی که از کتتر ادراری استفاده می‌کنند، و باکتریمی در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی که از کتترهای داخل وریدی آلوده استفاده می‌کنند.

بورخولدریا پسودومالئی

عفونت‌های تنفسی: می‌تواند از کلونیزاسیون بدون علامت تا تشکیل آبسه متغیر باشد.

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا

عفونت‌های فرصت طلب: انواع مختلفی از عفونت‌ها (به طور شایعتر باکتریمی و پنومونی) در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی که سابقه درمان با آنتی بیوتیک وسیع الطیف داشته‌اند.

گونه‌های اسینتوباکتر

عفونت‌های تنفسی: پاتوژن فرصت طلب در بیمارانی که درمان‌های تنفسی دریافت می‌کنند.

عفونت‌های زخم: زخم‌های تروماتیک (ناشی از درگیری‌های نظامی) و زخم‌های بیمارستانی.

موراکسلا کاتارالیس

عفونت‌های تنفسی: تراکئوبرونشیت یا تراکئوپنومونی در افراد دارای بیماری مزمن ریوی (عمدتا توسط موراکسلا کاتارالیس ایجاد می‌شود).

در بیماران با سوختگی‌های شدید شایع می‌باشد. سطح مرطوب سوختگی و ناتوانی نوتروفیل‌ها در نفوذ به زخم‌ها، بیماران را به چنین عفونت‌هایی مستعد می‌سازد. مراقبت از زخم‌ها با استفاده از پمادهای آنتی بیوتیکی موضعی، در کنترل این عفونت‌ها با موفقیت محدودی همراه بوده است.

فولیکولیت (Folliculitis) (شکل ۴-۲۴، مورد بالینی ۱-۲۴) عفونت شایع دیگر ناشی از پسودوموناس می‌باشد که به دنبال شنا کردن در آب‌های آلوده (مانند حمام آب گرم، استخرهای شنا و حوضچه‌ها) بوجود می‌آید. همچنین، عفونت‌های ثانویه ناشی از پسودوموناس در افرادی که آکنه دارند یا کسانی که موی پاهای خود را اصلاح می‌کنند، روی می‌دهد. *پسودوموناس آئروژینوزا* همچنین می‌تواند باعث عفونت‌های ناخن در افرادی که دست آنها دائما در تماس با آب است یا کسانی که مکررا به سالن‌های آرایش ناخن (Nail Salons) می‌روند، گردد.

پسودوموناس آئروژینوزا شایع‌ترین عامل اوستئوکندریت (Osteochondritis) (التهاب استخوان و مفصل) پس از صدمه نفوذ کننده (مثلا در اثر پا گذاشتن روی میخ) می‌باشد.

عفونت‌های مجرای ادراری

عفونت مجرای ادراری، به طور عمده در بیمارانی مشاهده می‌شود که بصورت طولانی مدت از کتترهای ادراری (Indwelling Urinary Catheters) استفاده می‌کنند. معمولا چنین بیمارانی، تحت درمان با دوره‌های طولانی و مکرر با آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که باعث انتخاب سویه‌های مقاوم‌تر باکتری‌ها از قبیل *پسودوموناس* می‌شود.

عفونت‌های گوش

عفونت گوش خارجی (External otitis) به طور مکرر



شکل ۳-۲۴. عفونت *پسودوموناس* در زخم سوختگی.

توسط پسودوموناس آئروژینوزا روی می‌دهد و شنا کردن یک ریسک فاکتور مهم محسوب می‌شود (**گوش شناگران (Swimmers Ear)**). این عفونت موضعی را می‌توان با استفاده از آنتی بیوتیک‌ها موضعی و مواد خشک کننده کنترل نمود. **عفونت بدخیم گوش خارجی (Malignant External Otitis)**، حالتی بدخیم از بیماری است که به طور عمده در افراد مبتلا به دیابت و بیماران مسن مشاهده می‌شود. این عفونت می‌تواند به بافت‌های زیرین، تهاجم یابد و باعث آسیب به اعصاب و استخوان‌های جمجمه شده و حتی می‌تواند تهدید کننده زندگی باشد. مداخلات وسیع پزشکی، درمان آنتی میکروبی و جراحی برای بیماران مبتلا به بیماری عفونت بدخیم گوش خارجی مورد نیاز می‌باشد. پسودوموناس آئروژینوزا همچنین با **عفونت مزمن گوش میانی (Chronic Otitis Media)** مرتبط است.

عفونت‌های چشم

عفونت‌های چشم، بعد از ضربه اولیه به قرنیه چشم (خراش ناشی از لنز تماسی و خراش در سطح چشم) و سپس مواجه با *پسودوموناس آئروژینوزا* موجود در آب آلوده، روی می‌دهد. **زخم‌های قرنیه (Corneal Ulcers)** توسعه یافته و می‌توانند به سمت بیماری تهدید کننده چشم، پیشرفت نمایند مگر اینکه درمان سریع، انجام گیرد.

باکتریمی و اندوکاردیت

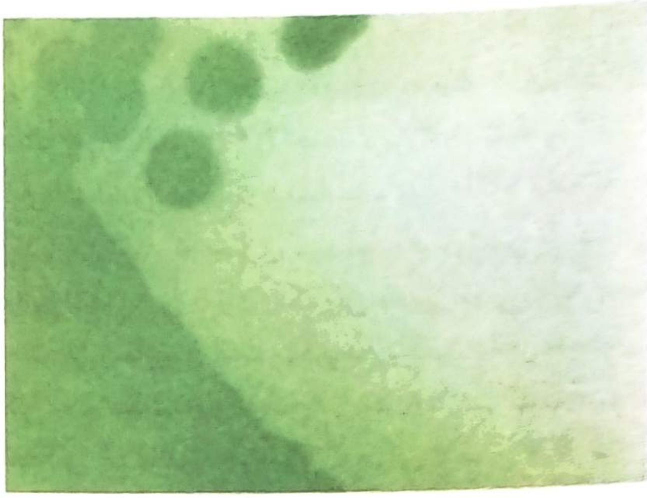
باکتریمی (Bacteremia) ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* از نظر بالینی، از باکتریمی ایجاد شده توسط دیگر باکتری‌های گرم منفی غیر قابل تشخیص



شکل ۴-۲۴. فولیکولیت *پسودوموناسی*.

است. به هر حال، میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به باکتریمی ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* بیشتر است زیرا (۱) ارگانیسم به بیماران دچار نقص سیستم ایمنی تمایل دارد، (۲) درمان سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک مشکل می‌باشد، و (۳) *پسودوموناس* به طور ذاتی بیماریزا است. باکتریمی غالب اوقات در بیماران مبتلا به نوتروپنی، دیابت ملیتوس، سوختگی‌های شدید و بدخیمی‌های خونی رخ می‌دهد. اغلب باکتریمی‌ها از عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی، مجرای ادراری، پوست و بافت نرم (بویژه عفونت‌های زخم سوختگی) منشاء می‌گیرند. در تعداد کمی از بیماران دچار باکتریمی، ضایعات پوستی مشخص (**اکتیما گانگرنوزوم [Ecthyma Gangrenosum]**) ممکن است ایجاد شود. ضایعات بصورت وزیکول‌های اریتماتوز هستند که سپس بصورت هموراژیک، نکروتیک و اولسراتیو در می‌آیند. آزمایش میکروسکوپی ضایعه ارگانیسم‌های فراوان، تخریب عروقی (که نشان دهنده ماهیت هموراژیک ضایعات است) و فقدان نوتروفیل‌ها که در بیماران نوتروپنیک قابل انتظار خواهد بود، را نشان می‌دهد.

اندوکاردیت *پسودوموناسی*، غیر شایع است و به طور



شکل ۵-۲۴. مورفولوژی کلونی *پسودوموناس آئروژینوزا*. به پیگمانتاسیون سبزرنگ ناشی از تولید دو پیگمان محلول در آب یعنی پیوسیانین آبی و فلورسئین زرد می‌باشد، توجه نمایید.

عمده در معتادین تزریقی مشاهده می‌شود. این افراد عفونت را در اثر استفاده از داروهای مخدر آلوده به ارگانیسم‌های منتقل شونده از طریق آب (Waterborne organisms)، کسب می‌کنند. غالبا دریچه سه لختی قلب درگیر شده، و بیماری سیر مزمنی داشته ولی نسبت به بیمارانی که مبتلا به عفونت‌های دریچه میترال و آئورت می‌باشند، پیش آگهی بهتری دارد.

سایر عفونت‌ها

پسودوموناس آئروژینوزا همچنین باعث عفونت‌های مختلفی شامل عفونت‌های گوارشی، سیستم اعصاب مرکزی و سیستم عضلانی اسکلتی می‌شود. شرایط زمینه‌ای مورد نیاز برای اکثر عفونت‌های پسودوموناسی عبارتند از: (۱) حضور ارگانیسم در مخازن مرطوب، و (۲) نقص‌های سیستم‌های دفاعی میزبان (ترومای پوست، از بین رفتن فلور نرمال میکروبی در اثر استفاده از آنتی بیوتیک، نوتروپنی).

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

مشاهده باسیل‌های گرم منفی، نازک که به صورت منفرد یا جفت آرایش یافته اند، پیشنهاد کننده *پسودوموناس* است ولی پاتوگنومیک نمی‌باشد زیرا *بورخولدریا*، *استنوتروفوموناس* و دیگر *پسودومونادها*، مورفولوژی مشابهی دارند.

مورد بالینی ۱-۲۴. فولیکولیت پسودوموناس

Ratnam و همکارانش، یک طغیان از فولیکولیت ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا را در مهمانان هتلی در کانادا توصیف کردند. تعدادی از مهمانان از یک راش پوستی شکایت میکردند، که به صورت پاپول‌های اریتماتوز خارش دار شروع شد و سپس به سمت پوستول‌های اریتماتوز در ناحیه زیر بغل، شکم و کفل پیشرفت نمود. در بیشتر بیماران، این راش‌ها در طی ۵ روز به صورت خود به خودی بهبود یافت. سازمان بهداشت محلی، این طغیان را شناسایی کرد و مشخص نمود که منبع این آلودگی، یک گرداب آلوده با غلظت بالای پسودوموناس آئروژینوزا بوده است. با زهکشی، پاکسازی و کلرینه کردن گرداب، این طغیان به پایان رسید. عفونت‌های پوستی مانند فولیکولیت در افرادی که تماس طولانی مدت با آب آلوده دارند، شایع می‌باشد.

کشت

پسودوموناس به علت نیازهای تغذیه‌ای ساده، سریعا در محیط‌های متداول جهت جداسازی باکتری‌ها، مانند بلاد آگار و مک کانکی آگار قابل جداسازی است. آنها نیازمند انکوباسیون هوازی هستند (مگر اینکه نیترات در دسترس باشد) به طوریکه رشد پسودوموناس در محیط آبگوشت، معمولا محدود به سطح محیط آبگوشت یعنی محل تداخل محیط با هوا که در آنجا بالاترین غلظت اکسیژن وجود دارد، می‌باشد.

شناسایی

مورفولوژی کلونی (شکل ۵-۲۴)، بو و نتایج تست‌های سریع بیوشیمیایی انتخابی (مثلاً واکنش اکسیداز مثبت) برای تشخیص اولیه این ایزوله‌ها، کافی می‌باشد. برای مثال، *پسودوموناس آئروژینوزا*، رشد سریعی داشته و کلونی‌های مسطح با لبه‌های منتشر ایجاد کرده و دارای همولیز بتا (β-hemolysis) است و پیگمان سبز به علت تولید پیگمان آبی (پیوسیانین) و زرد - سبز (پیووردین) ایجاد می‌نماید و دارای بوی شیرینی خاص شبیه بوی انگور (Grapelike Odor) می‌باشد. اگرچه تشخیص نهایی پسودوموناس آئروژینوزا، تقریبا ساده است، تشخیص سایر گونه‌ها نیازمند مجموعه وسیعی از تست‌های فیزیولوژیک می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان ضد میکروبی بر علیه عفونت‌های ناشی از *پسودوموناس* با شکست روبرو می‌شود زیرا (۱) باکتری‌ها غالبا به اکثر آنتی بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشند، و (۲) بیماران مبتلا با نقص در سیستم دفاعی قادر به افزایش فعالیت آنتی‌بیوتیکی نمی‌باشند. معمولا درمان موفق افراد دچار عفونت‌های شدید، نیازمند **ترکیبی از آنتی بیوتیک‌های فعال** است. این موضوع مورد چالش است زیرا در حال حاضر بسیاری از سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا به تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از جمله کارباپنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها و کلیستین مقاوم هستند.

از آنجایی که این ارگانیسم در تمام منابع آبی وجود دارد، تلاش‌ها جهت حذف *پسودوموناس‌ها* از محیط بیمارستان، بی‌فایده است. شیوه‌های موثر کنترل عفونت باید بر روی **جلوگیری از آلودگی لوازم استریل** از قبیل دستگاه تهویه مکانیکی و دستگاه‌های دیالیز و آلودگی متقاطع بیماران توسط پرسنل پزشکی متمرکز شود. استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف باید خودداری کرد زیرا چنین استفاده‌ای باعث از بین رفتن فلور نرمال میکروبی و نیز رشد بیش از حد سویه‌های مقاوم *پسودوموناس* می‌گردد.

بورخولدریا

در سال ۱۹۹۲، هفت گونه که سابقا به عنوان پسودوموناس طبقه‌بندی می‌شدند، به عنوان اعضاء جنس جدید بورخولدریا مجدداً طبقه‌بندی گردیدند. متعاقبا مشخص شد شایع‌ترین گونه یعنی بورخولدریا سپاسیا، در واقع کمپلکسی از ۱۷ گونه است. به علت اینکه اکثر آزمایشگاه‌ها توانایی شناسایی هر یک از این گونه‌ها را ندارند، معمولا این مجموعه به عنوان کمپلکس بورخولدریا سپاسیا شناخته می‌شوند. **کمپلکس بورخولدریا سپاسیا (B. cepacia complex)**، و **بورخولدریا پسودومالئی** (*Burkholderia pseudomallei*)، پاتوژن‌های مهم انسانی در این جنس هستند (کادر ۲-۲۴ را ببینید). گونه‌های دیگر (مثلاً بورخولدریا مالئی (*Burkholderia mallei*))، معمولاً کمتر با بیماری انسان در ارتباط می‌باشند.

همانند *پسودوموناس آئروژینوزا*، گونه‌های *بورخولدریا* می‌توانند سطوح مرطوب انواعی از محیط‌ها را کلونیزه کنند و **پاتوژن‌های فرصت طلب (Opportunistic Pathogens)** هستند (مورد بالینی ۲-۲۴). حساسترین افراد به عفونت‌های ریوی کمپلکس بورخولدریا سپاسیا و بورخولدریا گلادیولی، افرادی می‌باشند که بیماری سیستیک فیبروزیس یا بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD یک نوع نقص ایمنی اولیه است که در این بیماری فعالیت میکروب کشی داخل سلولی گلبول‌های سفید دچار اختلال می‌باشد) دارند. کلونیزاسیون کمپلکس بورخولدریا سپاسیا در مجرای تنفسی افراد مبتلا به سیستیک فیبروزیس (Cystic Fibrosis)، پیش آگهی ضعیفی داشته و منعی برای پیوند ریه در این افراد می‌باشد. بورخولدریا سپاسیا کمپلکس همچنین مسئول UTIs در بیماران دارای کتتر، سپتی سمی (به ویژه در بیماران دارای کتترهای درون عروقی آلوده) و دیگر عفونت‌های فرصت‌طلب، می‌باشد. بجز عفونت‌های تنفسی، کمپلکس بورخولدریا سپاسیا سطح بیماریزایی پایینی داشته و عفونت‌های ایجاد شده توسط این ارگانیسم‌ها معمولا منجر به مرگ نمی‌گردد.

بورخولدریا پسودومالئی ساپروفیتی است که در خاک، آب و سبزیجات یافت می‌شود. این باکتری در جنوب شرق آسیا، هندوستان، آفریقا، و استرالیا اندمیک است. عفونت‌ها بوسیله تنفس و یا به میزان کمتر توسط تلقیح پوستی کسب می‌شوند. اکثر افرادی که با *بورخولدریا پسودومالئی* تماس داشته‌اند، بدون علامت باقی می‌مانند. به هر حال، الکلی‌ها، دیابتی‌ها و افراد مبتلا به بیماری کلیوی یا ریوی مزمن، مستعد عفونت‌های فرصت‌طلب ناشی از این ارگانیسم می‌باشند. این عفونت‌ها **ملیوئیدوزیس (Melioidosis)** نامیده می‌شوند (*melis* به معنی کج خلقی، *eidos* به معنی شبیه، *osis* به معنی وضعیت: این بیماری مشابه دیستمپر اسب (Equine Distemper) یا گلاندرز (Glanders) ایجاد شونده توسط بورخولدریا مالئی می‌باشد). مواجهه با باکتری از طریق مسیر پوستی، منجر به **عفونت موضعی** و چرکی در پوست همراه با لنفادنیت ناحیه‌ای، تب و بیقراری می‌گردد. این شکل از بیماری بدون بجا گذاشتن عارضه بهبود می‌یابد و یا سریعا به سمت سپسیس شدید پیشرفت می‌نماید. **بیماری ریوی (Pulmonary Disease)**، بعد از مواجهه تنفسی روی می‌دهد و شدت آن از برونشیت ملایم تا پنومونی نکروز

مورد بالینی ۲-۲۴. ایجاد بیماری گرانولوماتوز توسط بورخولدریا

Mclean-Tooke و همکارانش، لنفادنیت گرانولوماتوز را در یک فرد ۲۱ ساله شرح دادند. مرد سابق‌های از کاهش وزن، تب، هپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی گردن داشت. در طی ۳ سال اخیر، در طی دو نوبت از غده‌های لنفاوی بزرگ شده او بیوپسی تهیه شد و آزمایش بافت شناسی وجود لنفادنیت گرانولوماتوز را مشخص نمود. تشخیص بالینی، احتمال سارکوئیدوز را مطرح کرد و فرد با پردنیزولون ۲۰ میلی گرم درمان شد. در طی ۲۴ ماه بعد، بیمار از نظر بالینی سالم باقی ماند، با این وجود، او پان سایتوپنی داشت و در هنگام بیوپسی مغز استخوان، گرانولوما مشاهده شد. در طی بستری بودن در بیمارستان، بیمار دچار سرفه گشت. از نمونه بیوپسی ریه و لاواژ برونکوآلوئلار (BAL)، کشت به عمل آمد و از هر دو نمونه بورخولدریا سپاسیا جداسازی گردید. ارزیابی ایمونولوژیک بعدی از بیمار، وجود بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD یک نوع بیماری ژنتیکی است) را تأیید نمود. این مطالعه، حساسیت مبتلایان به CGD را عفونت‌های بورخولدریایی نشان داد.

دهنده (Necrotizing pneumonia) متغیر است. ایجاد حفرات در ریه (Cavitation) در صورت عدم درمان ضد میکروبی مناسب می‌تواند به سمت سپسیس شدید و مرگ پیشرفت نماید. بورخولدریا پسودومالئی (*Burkholderia pseudomallei*) در برنامه‌های تولید سلاح‌های بیولوژیک (Biologic Weapons) استفاده می‌شود، بنابراین کار بر روی این ارگانیسم تنها در آزمایشگاه‌های دارای مجوز میسر است و جداسازی باکتری از یک بیمار تحت نظارت و مداخله سازمان بهداشت عمومی، می‌باشد. جداسازی بورخولدریا پسودومالئی برای اهداف تشخیصی باید به دقت انجام شود زیرا این ارگانیسم همانند پاتوژن‌های تنفسی از قبیل *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به شدت عفونت زا (Highly Infectious) است.

گونه‌های *بورخولدریا*، حساس به **تری متوپریم-سولفامتوکسازول** (**Trimethoprim-sulfamethoxazole [TMP-SMX]**) هستند که باعث تشخیص آن‌ها از پسودوموناس آئروژینوزا می‌گردد. *پسودوموناس آئروژینوزا* همواره به تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول مقاوم است. اگر چه این باکتری‌ها در محیط آزمایشگاه به پیپراسیلین، سفالوسپورین‌های وسیع الطیف و سیپروفلوکساسین حساس به نظر می‌رسند ولی پاسخ بالینی آن‌ها به این داروها، معمولا ضعیف است.

مورد بالینی ۳-۲۴. عفونت‌های منتشره استنوتروفوموناس در یک بیمار مبتلا به نوتروپنی

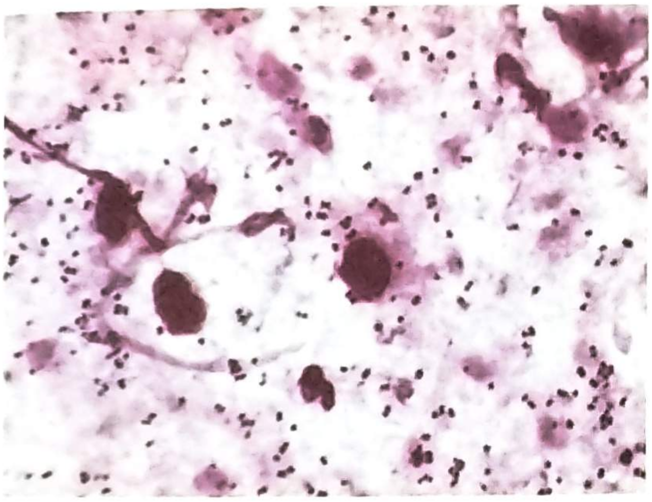
Wan-Yee و همکارانش، دختربچه ۸ ساله چینی را که لوکمی میلوئیدی حاد و نیز سابقه‌ای از عود عفونت‌های قارچی و باکتریایی (در طی درمان لوکمی خود) را داشت، توصیف نمودند. عفونت‌ها شامل آسپرژیلوس ریوی و سپتی سمی با کلبسیلا، انتروباکتر، استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس و باسیلوس بودند. این دختربچه در طی نوتروپنی شدید با مروپنم (یک آنتی بیوتیک کارباپنم) و آمیکاسین (یک آمینوگلیکوزید) درمان می‌شد، اما دچار باکتریمی با استنوتروفوموناس مالتوفیلیا گردید که به تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول (TMP-SMX) حساس بود. در طول چند روز بعد، او دچار ضایعات پوستی ندولار، اریتماتوز و دردناک گردید. استنوتروفوموناس مالتوفیلیا از بیوپسی یک ضایعه جداسازی گشت. TMP-SMX منجر به بهبودی تدریجی لزیون‌های پوستی شد. این مطالعه، توانایی استنوتروفوموناس مالتوفیلیا را در ایجاد بیماری در افرادی که دچار نقص ایمنی هستند و کارباپنم دریافت می‌کنند، به طور مشخص، استنوتروفوموناس یکی از معدود باکتری‌های گرم منفی است که به طور ذاتی به کارباپنم مقاوم است و به TMP-SMX سولفامتوکسازول حساس می‌باشد.

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا در ابتدا در جنس پسودوموناس طبقه بندی شد، سپس در جنس *گزانتوموناس* (*Xanthomonas*) قرار گرفت و بعد از آن به جنس *استنوتروفوموناس* انتقال یافت. علیرغم ابهام ایجاد شده بوسیله این تغییرات تاکسونومیک، اهمیت بالینی این پاتوژن فرصت طلب بخوبی شناسایی شده است. این باکتری مسئول ایجاد عفونت در بیماران ضعیف شده دارای نقص در مکانیسم‌های دفاعی می‌باشد. همچنین، به علت اینکه *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* نسبت به آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و آمینوگلیکوزیدهای مورد استفاده به طور متداول، مقاوم است، بیمارانی که به صورت طولانی مدت از این آنتی بیوتیک‌ها استفاده می‌کنند، در خطر کسب عفونت‌های ناشی از استنوتروفوموناس می‌باشند.



شکل ۶-۲۴. رنگ آمیزی گرم *اسینتوباکتر بائومانی* (فلش آبی) و *پسودوموناس آئروژینوزا* (فلش قرمز).



شکل ۷-۲۴. رنگ آمیزی گرم *موراکسلا کاتارالیس*.

شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی ایجاد شده توسط *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا*، باکتریمی و پنومونی است که هر دو عفونت، با بروز بالای عوارض جانبی و مرگ ارتباط دارند (مورد بالینی ۳-۲۴). در عفونت‌های بیمارستانی ناشی از این ارگانیسم ردپای استفاده از کتترهای وریدی آلوده، محلول‌های ضد عفونی کننده، دستگاه تهویه مکانیکی و ماشین‌های یخ ساز آلوده دیده می‌شود.

درمان ضد میکروبی، به علت مقاومت این ارگانیسم به بسیاری از داروهای رایج مورد استفاده، پیچیده است. بر خلاف اکثر باسیل‌های گرم منفی، *استنوتروفوموناس* همواره به کارباپنم‌ها (ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم (Ertapenem)، دوری پنم) مقاوم است و به طور تیپیک به تری متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX) حساس می‌باشد. اگرچه مقاومت افزایش یافته در برخی مطالعات گزارش شده است. درمان با TMP-SMX (اگر حساس باشد) یا با سیپروفلوکساسین همراه با تیکارسیلین - کلاوولانات یا سفتازیدیم معمولاً مؤثر است.

اسینتوباکتر

اسینتوباکترها کوکوباسیل‌های گرم منفی، درشت، **هوازی اجباری** (Strictly Aerobic) و اکسیداز منفی (Oxidase Negative) هستند (شکل ۶-۲۴). این باکتری‌ها ساپروفیت بوده و در همه جا وجود دارند و از طبیعت و بیمارستان قابل جداسازی هستند و آن‌ها قادر به زنده ماندن هم در سطوح مرطوب از قبیل دستگاه تهویه مکانیکی و هم در سطوح خشک مانند پوست انسان هستند (معمولا بقا باسیل‌های گرم منفی در سطوح خشک نظیر پوست انسان غیر معمول می‌باشد). این باکتری‌ها، همچنین بخشی از فلور نرمال اوروفارنکس تعداد کمی از افراد سالم بوده و می‌توانند در طی بستری شدن در بیمارستان به میزان بالایی تکثیر یابند. جنس *اسینتوباکتر* می‌تواند به دو گروه تقسیم شود: گونه‌های اکسید کننده گلوکز (**اسینتوباکتر بائومانی (A. baumannii)**) شایع ترین گونه است) و گونه‌های غیر اکسید کننده گلوکز (**اسینتوباکتر لوفی (A. lwoffii)** و **اسینتوباکتر همولیتیکوس (A. haemolyticus)** شایع‌ترین گونه‌ها هستند). اغلب عفونت‌های انسانی بوسیله اسینتوباکتر بائومانی ایجاد می‌گردند.

اسینتوباکترها، **پاتوژن‌های فرصت طلبی (Opportunistic Pathogens)** هستند (کادر ۲-۲۴ را ببینید) که باعث ایجاد عفونت‌ها در مجرای تنفسی، مجرای ادراری، زخم‌ها و همچنین سپتی سمی می‌گردند. افراد دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، افرادی که تحت جراحی قرار گرفته‌اند یا افرادی که از دستگاه تنفس مصنوعی استفاده می‌کنند، در معرض خطر عفونت‌های *اسینتوباکتر* هستند. عفونت‌های بیمارستانی زخم و عفونت‌های تنفسی در بیماران بستری در بیمارستان یک معضل جدی می‌باشد، زیرا بسیاری از عفونت‌ها توسط

سویه‌های مقاوم به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها شامل کارباپنم‌ها، ایجاد می‌گردد. درمان ویژه باید توسط تست‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه انتخاب گردد. در هنگام انتخاب کارباپنم‌ها یا کلیستین باید مراقب بود زیرا تست‌های آزمایشگاهی ممکن است بطور قابل اعتمادی نتوانند سویه‌های با مقاومت ناهمگون (یعنی زیرخانواده بسیار مقاومی از ارگانیسم‌ها) را شناسایی نمایند.

موراکسلا

همانند دیگر جنس‌هایی که در این بخش بحث شد، جنس موراکسلا بر اساس آنالیز اسیدنوکلئیک شناسایی شده است. اگرچه گونه‌هایی که در این جنس طبقه بندی می‌شوند دائما در حال تغییر هستند، *موراکسلا کاتارالیس* مهمترین پاتوژن است. موراکسلا کاتارالیس دیپلوکوک گرم منفی، هوازی مطلق (Strictly Aerobic) و اکسیداز مثبت (Oxidase Positive) می‌باشد (شکل ۷-۲۴). این ارگانیسم عامل شایع برونشیت و برونکوپنومونی (در بیماران مسن مبتلا به بیماری مزمن ریوی)، سینوزیت و اوتیت است (کادر ۱-۲۴ را ببینید). سینوزیت و اووتیت غالبا در افراد از قبل سالم رخ می‌دهند. اکثر ایزوله‌ها بتالاکتاماز تولید کرده و به پنی‌سیلین‌ها مقاوم می‌باشند. با این وجود، این باکتری‌ها به اغلب آنتی بیوتیک‌های دیگر شامل سفالوسپورین‌ها، اریترومایسین، تتراسایکلین، تری متوپریم سولفامتوکسازول و ترکیب پنی‌سیلین‌ها و مهار کننده‌های بتالاکتاماز (مانند اسیدکلاوولانیک) همواره حساس هستند.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

مردی ۶۳ ساله به مدت ۲۱ روز جهت کنترل لوکمی در بیمارستان بستری گشت. سه روز بعد از پذیرش بیمار، یک عفونت مجرای ادراری توسط اشریشیاکلی ایجاد شد. او به مدت ۱۴ روز با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف درمان شد. در روز ۲۱ بستری شدن، بیمار دچار تب و لرز گردید. در طی ۲۴ ساعت کاهش فشار خون و نیز ضایعات پوستی ایکتمیک به وجود آمد. علی‌رغم درمان وسیع با آنتی بیوتیک‌ها، بیمار فوت کرد. کشت‌های متعدد خون از نظر وجود پسودوموناس آئروژینوزا مثبت بود.

۱. چه فاکتورهایی در این فرد خطر ایجاد عفونت توسط پسودوموناس آئروژینوزا افزایش میدهند؟

۲. کدام فاکتورهای ویرولانس در این ارگانیسم، باعث تبدیل آن به یک پاتوژن جدی می‌گردد؟ این فاکتورها چه تاثیرات بیولوژیکی دارند؟

۳. سه مکانیسم مقاومت آنتی بیوتیکی در پسودوموناس آئروژینوزا را نام ببرید؟

۴. چه بیماری‌هایی توسط کمپلکس بورخولدریا سپاسیا، استنوتروفروموناس مالتوفیلیا، اسینتوباکتر بائومانی و موراکسلا کاتارالیس ایجاد می‌شوند؟ از کدام آنتی بیوتیک‌ها می‌توان جهت درمان این عفونت‌ها استفاده نمود؟

پاسخ‌ها

۱. *پسودوموناس آئروژینوزا* یک پاتوژن فرصت‌طلب است. بیماران با شرایط پزشکی که سیستم ایمنی آنها را تضعیف می‌کند (برای مثال، لوکمی، درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی) در معرض بیشترین خطر عفونت ناشی از این ارگانیسم قرار دارند. همچنین، پسودوموناس آئروژینوزا به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بوده و درمان قبلی با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌تواند کلونیزاسیون و متعاقب آن عفونت ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* را سبب شود.

۲. *پسودوموناس آئروژینوزا* دارای فاکتورهای بیماریزایی مختلفی است که این باکتریها را تبدیل به یک پاتوژن فرصت‌طلب مهم می‌کند. این باکتریها می‌توانند از طریق ادهسین‌های پیلی و غیرپیلی به سلول‌های میزبان اتصال یابند. همچنین کپسول می‌تواند بعنوان یک ادهسین عمل کند و در فاگوسیتوز اختلال ایجاد نماید. علاوه براین، باکتریها ETA تولید می‌کنند که سنتز پروتئین را متوقف می‌کند و باعث آسیب بافتی مشاهده شده در عفونت‌های جلدی، چشمی و تنفسی می‌گردد. انواع آنزیم‌های دیگر (اگزوآنزیم‌های S و T، الاستاز، آلکالین پروتئاز، فسفولیپاز C) در آسیب بافتی مشخصه عفونت‌های پسودوموناس کمک می‌کنند. مقاومت آنتی‌بیوتیکی، درمان این ارگانیسم را دشوار می‌سازد.

۳. موتاسیون در پروتئین‌های پورین، نفوذ بسیاری از کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی از طریق غشای خارجی به درون سلول را با مشکل روبرو می‌سازد. همچنین *پسودوموناس* انواعی از بتالاکتازها را تولید می‌کند که می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل کارباپنم‌ها از جمله ایمی‌پنم و مروپنم را غیرفعال کنند. بطور غیرشایع، *پسودوموناس آئروژینوزا* می‌تواند خروج (Efflux) آنتی‌بیوتیک را از سلول افزایش دهد و غلظت داخل سلولی آنتی‌بیوتیک را به غلظت‌های غیرموثر کاهش دهد.

۴. **کمپلکس بورخولدریاسپاسیا**، مجموعه‌ای از گونه‌هایی است که با عفونت‌های تنفسی در بیماران مبتلا به CF یا CGD، UTIs در بیماران دارای کتتر، سپتی سمی در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی ارتباط دارد. عفونت‌ها می‌توانند با تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول درمان شوند. استنوتروفوموناس مالتوفیلیا یک پاتوژن فرصت‌طلب بوده که عمدتاً باعث عفونت‌ها (باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های زخم، UTIs) در بیماران ناتوان با نقص در مکانیسم‌های دفاعی می‌گردد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این ارگانیسم شایع بوده و تری‌متوپریم- سولفاکسازول موثرترین آنتی‌بیوتیک می‌باشد. لووفلوکساسین و سفتازیدیم همچنین یک پاتوژن فرصت‌طلب است که غالباً باعث عفونت‌های دستگاه تنفسی می‌شود. همچنین این ارگانیسم با عفونت‌های زخم و UTIs ارتباط دارد. مقاومت به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها گزارش شده است، بنابراین درمان موثر نیازمند انجام تست‌های حساسیت در آزمایشگاه می‌باشد. درمان تجربی برای عفونت‌های شدید باید ترکیبی از بتالاکتام وسیع‌الطیف (برای مثال، سفتازیدیم، ایمی‌پنم) و یک آمینوگلیکوزید باشد. موراکسلا کاتارالیس عامل شایع از برونشیت و برونکوپنومونی در بیماران مسن مبتلا به بیماری تنفسی مزمن، سینوزیت و اووتیت می‌باشد. اگرچه اغلب ایزوله‌ها به پنی‌سیلین‌ها مقاومند، اما این باکتریها معمولاً به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها حساس می‌باشند.

فصل ۲۵

کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر

خانمی ۲۶ ساله با سابقه ۴۸ ساعت از درد شکمی تحتانی همراه با حدود ۲۰ بار مدفوع آبکی در روز که حاوی موکوس و خون می‌باشد به بیمارستان مراجعه کرده بود. او دارای تب بود و واجد حساسیت شکمی منتشر بود. در کشت مدفوع معمولی هیچ نوع پاتوژن‌هایی جدا نشدند اما نمونه‌ها روی محیط انتخابی کمپیلوباکتر نیز تلقیح شدند و در شرایط میکروآئروفیلیک در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. آزمایش پلیت‌ها پس از ۴۲ ساعت وجود کلونی‌های پهن، غیرهمولتیک و موکوئیدی را نشان داد که در ادامه به عنوان کمپیلوباکتر ژژونی شناسایی شدند.

با وجودی که کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر برای سال‌های طولانی شناسایی شده بودند، اما در حال حاضر به عنوان پاتوژن‌های انسانی مهم شناخته شده‌اند.

۱. کدام خصوصیات کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر منجر به تاخیر در کشف آنها شد؟
۲. کمپیلوباکتر با کدام دو اختلال ایمنی مرتبط است؟
۳. چگونه هلیکوباکتر در معده زنده می‌ماند؟

پاسخ‌ها

۱. *کمپیلوباکتر* در قدرت بزرگنمایی میکروسکوپ نوری نازک است و معمولاً در نمونه‌هایی که رنگ‌آمیزی گرم شده‌اند مشاهده نمی‌شود. رشد *کمپیلوباکتر ژژونی* و *کمپیلوباکتر کولی* نیازمند انکوباسیون در دمای بالا و در شرایط میکروآئروفیل همراه با دی‌اکسیدکربن می‌باشد. همچنین *هلیکوباکتر* به سختی رشد می‌کند و نیازمند محیط غنی شده، شرایط میکروآئروفیل و انکوباسیون طولانی مدت می‌باشد.
۲. سندروم گیلن‌باره- آرتریت واکنشی.
۳. *هلیکوباکتر پیلوری* از طریق تولید پروتئین‌های مهارکننده اسید از تولید اسید معده جلوگیری می‌کند و با تولید آمونیاک حاصل از فعالیت اوره‌آز، اسیدهای معدی را خنثی می‌نماید. باکتری‌ها به شدت متحرک بوده و سریعاً از مخاط معده عبور کرده و به سلول‌های اپی‌تلیال معده متصل و سپس به سلول‌ها نفوذ می‌کنند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

کمپیلوباکتر

کلمات کلیدی

باسیل‌های خمیده، گاستروانتریت، سندروم گلین - باره.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی، خمیده و نازک هستند.
- فاکتورهایی که چسبیدن، حرکت و تهاجم به مخاط روده را تنظیم می‌کنند به طور محدود شناسایی شده‌اند.

اپیدمیولوژی

- عفونت مشترک بین انسان و دام (زئونوتیک)، ماکیانی که به طور صحیح تهیه نشده‌اند منبع شایع عفونت‌های انسانی هستند.
- عفونت از طریق مصرف غذای آلوده، شیر غیرپاستوریزه یا آب آلوده کسب می‌شوند.
- گسترش فرد به فرد غیرمعمول است.
- دوز مورد نیاز جهت ایجاد بیماری بالا است مگر اینکه اسیدهای معدی خنثی شده باشند یا وجود نداشته باشند.
- در تمام جهان گسترش دارد و عفونت‌های روده‌ای در تمام طول سال دیده می‌شوند.

بیماری‌ها

- شایع‌ترین بیماری انتریت حاد است که همراه با اسهال، کسالت، تب و درد شکمی می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

- اعتقاد بر این است که سندروم گلین - باره یک بیماری خودایمنی می‌باشد که از طریق بروز واکنش آنتی‌ژنی متقاطع بین اولیگوساکاریدهای موجود در دیواره کپسول باکتریایی و گلیکواسفنگولیپیدهای موجود بر روی سطح بافت‌های عصبی ایجاد می‌شود.
- اغلب عفونت‌ها خود محدود شونده هستند اما می‌توانند برای یک هفته یا بیشتر ادامه داشته باشند.
- کمپیلوباکتر فتوس با سپتی‌سمی همراه بوده و در ارگان‌های مختلفی منتشر می‌شود.

تشخیص

- شناسایی میکروسکوپی باسیل‌های گرم منفی S شکل و نازک در نمونه‌های مدفوع اختصاصی است اما حساس نیست.
- آزمایش‌های تجاری تکثیر اسیدنوکلئیک مولتیپلکس برای پاتوژن‌های روده‌ای بسیار حساس و اختصاصی هستند و به خصوص برای شناسایی عفونت‌های کمپیلوباکترفتوس و کمپیلوباکتر ژژونی مفید می‌باشند.
- کشت نیاز به استفاده از محیط‌های اختصاصی و انکوباسیون در شرایط کاهش اکسیژن، افزایش دی‌اکسیدکربن و (برای گونه‌های ترموفیل) افزایش دماها می‌باشد، نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ روز یا بیشتر بوده و نسبتاً غیرحساس است مگر اینکه از محیط‌های تازه استفاده شود.
- شناسایی آنتی‌ژن‌های کمپیلوباکتر در نمونه‌های مدفوع به طور متوسط حساس و در مقایسه با کشت بسیار اختصاصی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- گاستروانتریت خود محدود شونده بوده و به وسیله جایگزینی مایعات و الکترولیت مدیریت می‌شود.
- گاستروانتریت شدید و سپتی‌سمی با اریترومایسین یا آزیترومایسین درمان می‌شوند.
- گاستروانتریت از طریق آماده‌سازی صحیح غذا و مصرف شیر پاستوریزه، قابل پیشگیری است، جلوگیری از آلودگی منابع آبی نیز در کنترل عفونت مؤثر است.
- واکسن‌های تجربی که پلی‌ساکاریدهای کپسولی خارجی را هدف قرار می‌دهند برای کنترل عفونت‌ها در مخازن حیوانی مجوز گرفته‌اند.

هلیکوباکتر پیلوری

کلمات کلیدی

گاستریت، زخم‌های پپتیک، سرطان معده، لنفوما بافت لنفوئیدی، اوره‌آز.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تولید اوره‌آز در سطوح بسیار بالا تیپیک هلیکوباکتری‌های معدی (مانند هلیکوباکتری‌پیلوری، تست تشخیصی مهم برای هلیکوباکترپیلوری) است و در هلیکوباکتری‌های روده‌ای غیرشایع می‌باشد.
- فاکتورهای متعددی در کلونیزاسیون معدی، التهاب، تغییر تولید اسید معدی، و تخریب بافتی مشارکت دارند.

اپیدمیولوژی

- عفونت‌ها به ویژه در افرادی که در موقعیت اقتصادی اجتماعی پایینی بوده و یا در ملت‌های در حال توسعه، شایع می‌باشند.
- انسان‌ها مخزن اصلی هستند.
- انتشار فرد به فرد (به طور تیپیک مدفوعی - دهانی) مهم است.
- بیماری در همه جا و در سراسر جهان وجود دارد و فاقد بروز فصلی است.

بیماری‌ها

- *هلیکوباکتری پیلوری* عامل مهم گاستریت حاد و مزمن، زخم‌های پپتیک، آدنوکارسینوما معده، لنفوما بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی: آزمایش هیستولوژیک نمونه‌های بیوپسی حساس و اختصاصی است.
- تست اوره‌آز نسبتاً حساس و بسیار اختصاصی است، تست اوره تنفسی یک تست غیرتهاجمی است.
- تست آنتی‌ژن *هلیکوباکترپیلوری* حساس و اختصاصی بوده و با استفاده از نمونه‌های مدفوعی انجام می‌شود.
- کشت نیاز به انکوباسیون در شرایط میکروآئروفیلیک دارد، رشد آهسته است، کشت نسبتاً غیرحساس است مگر اینکه بیوپسی‌های متعددی کشت داده شوند.
- سرولوژی برای مشخص کردن تماس با *هلیکوباکترپیلوری* مفید است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- رژیم‌های متعددی برای درمان عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری ارزیابی شده‌اند. درمان ترکیبی متشکل از مهارکننده پمپ پروتون (مانند اومپرازول)، ماکرولید (مانند کلاریترومایسین)، و بتالاکتام (مانند آموکسی‌سیلین) برای مدت ۲ هفته میزان موفقیت بالایی داشته است.
- درمان پیشگیری‌کننده افراد کلونیزه‌شده مفید نبوده است و به طور بالقوه دارای اثرات بدی از قبیل مستعد نمودن بیماران به آدنوکارسینوماهای قسمت تحتانی مری، می‌باشد.
- در حال حاضر واکسن‌های انسانی در دسترس نیستند.

دو خانواده از باکتری‌های گرم منفی فنری‌شکل وابسته و دارای اهمیت بالینی وجود دارند: **کمپیلوباکتریاسیه** که شامل **کمپیلوباکتر** بوده و **هلیکوباکتریاسیه** که شامل *هلیکوباکتر* می‌باشد (جدول ۱-۲۸). اعضاء این خانواده‌ها دارای دو خصوصیت مهم مشترک هستند که مشکلاتی را در جداسازی ارگانیسم‌ها در کشت و شناسایی با استفاده از آزمایش بیوشیمیایی سنتی ایجاد می‌کنند. این خصوصیات شامل موارد زیر می‌باشند: (۱) احتیاج به شرایط میکروآئروفیلیک برای رشد (یعنی رشد فقط در حضور غلظت پایین اکسیژن و افزایش غلظت دی‌اکسیدکربن) انجام می‌شود و (۲) عدم توانایی تخمیر و اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها.

کمپیلوباکتر

جنس *کمپیلوباکتر* شامل **باسیل‌های کوچک گرم منفی** (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۵ تا ۵ میکرومتر طول)، **متحرک و به شکل کاما (Comma-shaped)** می‌باشند (شکل ۱-۲۵) که باکتری‌ها در کلونی‌های کهنه‌تر ممکن است به شکل کوکوئید بنظر برسند تا شبیه به باسیل. بیش از ۵۰ گونه و زیر گونه امروزه تشخیص داده شده است، که بیشتر آن‌ها با بیماری‌های انسان مرتبط می‌باشند اما فقط ۴ گونه پاتوژن‌های انسانی شایع می‌باشند (جدول ۲-۲۵).

بیماری‌های عمده ناشی از کمپیلوباکترها گاستروانتریت و سپتی سمی می‌باشند. *کمپیلوباکتر* شایع ترین عامل گاستروانتریت باکتریایی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است که **کمپیلوباکتر ژژونی** مسئول اغلب عفونت‌ها بوده و **کمپیلوباکتر کلی (Campylobacter coli)** مرتبط با موارد کمی از گاستروانتریت ناشی از *کمپیلوباکتر* در ایالات متحده آمریکا می‌باشد (به طور شایع‌تری در کشورهای در حال توسعه مشاهده شده است). بروز گاستروانتریت ناشی از **کمپیلوباکتر آپسالینسیس** به دلیل آنکه ارگانیسم به وسیله آنتی بیوتیک‌هایی که در محیط جداسازی برای سایر کمپیلوباکترها استفاده می‌شود، مهار می‌گردد، نامشخص است. هر چند، برخی تخمین می‌زنند که ۱۰ درصد از گاستروانتریت‌های ناشی از کمپیلوباکتر توسط *کمپیلوباکتر* آپسالینسیس ایجاد می‌شود.

برخلاف گونه‌های دیگر *کمپیلوباکتر*، **کمپیلوباکتر فتوس (Campylobacter fetus)** معمولا عامل عفونت‌های سیستمیک مانند باکتریمی، ترومبوفلبیت سپتیک (Septic Thrombophlebitis)، آرتریت، سقط‌های عفونی و منتژیت می‌باشد.

فیزیولوژی و ساختار

تشخیص نقش کمپیلوباکترها در بیماری‌های گاستروانتریت (GI) با تاخیر بود، زیرا این ارگانیسم‌ها در اتمسفری با غلظت پایین اکسیژن (۵ تا ۷ درصد) درصد و دی‌اکسیدکربن افزایش یافته (۵ تا ۱۰ درصد) بهترین رشد را دارند. اینها شرایط انکوباسیون معمول مورد استفاده برای کشت‌های باکتریایی نیستند. علاوه بر این، **کمپیلوباکتر ژژونی در حرارت ۴۲ درجه سانتی‌گراد** بهتر از ۳۷ درجه سانتی‌گراد رشد می‌کند. از این خصوصیات در جداسازی انتخابی کمپیلوباکترهای بیماریزا در نمونه‌های مدفوع استفاده می‌گردد. از **اندازه کوچک** این ارگانیسم‌ها (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر در قطر) برای جداسازی باکتری در روش فیلتراسیون نمونه‌های مدفوعی (Filtration of Stool Specimens) استفاده می‌گردد. کمپیلوباکترها از فیلترهای ۰/۴۵ میکرومتری عبور می‌کنند در حالی که سایر باکتری‌ها باقی می‌مانند. گرچه این خصوصیت منجر به کشف نخستین کمپیلوباکترها (مدفوع‌هایی که برای جستجو ویروس‌ها، فیلتراسیون شدند) شد، متاسفانه فیلتراسیون نمونه‌های مدفوع یک روش پر زحمت می‌باشد و در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی استفاده نمی‌شود. کمپیلوباکترها دارای ساختار دیواره سلولی با کپسول پلی‌ساکاریدی خارجی است، با این وجود به جای لیپوپلی‌ساکاریدهای (LPS) با فعالیت اندوتوکسینی که در باکتری‌های گرم منفی دیگر دیده می‌شوند کمپیلوباکترها لیپواولیگوساکاریدها (Lipooligosaccharides) را بیان می‌کنند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی (Capsular Polysaccharides [CPS]) در بیماریزایی باکتری‌ها نقش دارند و اهداف تولید واکسن هستند.

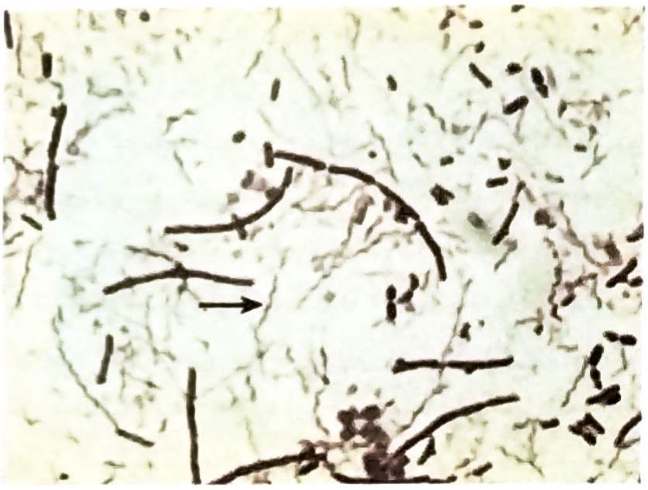
بیماریزایی و ایمنی

اگرچه ادهسین‌ها، آنزیم‌های سایتوتوکسیک و

جدول ۱-۲۵. گونه‌های مهم کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر

ارگانیسم	ریشه تاریخی
کمپیلوباکتر (*Campylobacter*)	*kampylos* به معنی خمیده، *bacter* به معنی باسیل (یک باسیل خمیده).
کمپیلوباکتر ژژونی (*C. jejuni*)	*jejuni* از ژژنوم گرفته شده است.
کمپیلوباکتر کلی (*C. coli*)	*coli* از کلون گرفته شده است.
کمپیلوباکتر فتوس (*C. fetus*)	*fetus* اشاره به مشاهدات اولیه‌ای دارد که این باکتری سبب عفونت‌های نوزادان می‌شد.
کمپیلوباکتر آپسالینسیس (*C. upsaliensis*)	*upsaliensis* ایزوله‌های اولیه از مدفوع سگ‌ها در کلینیک دام‌های کوچک در آپسالا سوئد جدا شد.
هلیکوباکتر (*Helicobacter*)	*helix* به معنی فنری، *bacter* به معنی باسیل (یک باسیل فنری).
هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*)	*Pylorus* به معنی بخش تحتانی معده.
هلیکوباکتر سینائدی (*H. cinaedi*)	*cinaedi* از عبارت همجنس باز گرفته شده است (ارگانیسم برای اولین بار از افراد همجنس باز مبتلا به گاستروانتریت جدا شده است).
هلیکوباکتر فنلیا (*H. fennelliae*)	*Fennelliae* پس از C. Fennell ، کسی که اولین بار ارگانیسم را جدا نمود، نامگذاری شد.

انتروتوکسین‌ها در *کمپیلوباکتر ژژونی*، تشخیص داده شده‌اند، ولی نقش اختصاصی آن‌ها در بیماری به خوبی شناخته نشده است. واضح است که احتمالا بیماری تحت تاثیر دوز عفونی قرار دارد. ارگانیسم‌ها هنگامی که در معرض



شکل ۱-۲۵. کشت مخلوط باکتری‌های موجود در مدفوع. کمپیلوباکتر ژژونی، باسیل‌های گرم منفی، خمیده و نازک است (به فلش توجه کنید).

اسید معده قرار می‌گیرند کشته می‌شوند، بنابراین شرایطی که منجر به کاهش ترشح اسید معده شده و یا اسید معده را خنثی می‌کنند برای ایجاد بیماری مساعد است. همچنین وضعیت سیستم ایمنی بیمار روی شدت بیماری تاثیر دارد. افرادی که در جمعیت با بیماری اندمیک بالا زندگی می‌کنند، به دلیل تولید آنتی بادی‌های اختصاصی سرمی و ترشحی قابل اندازه‌گیری، شدت بیماری پایین می‌باشد. همانطور که انتظار می‌رود عفونت ناشی از کمپیلوباکتر ژژونی در بیماران مبتلا به هیپوگاماگلوبینمی (Hypogammaglobulinemia) شدیدتر و طولانی‌تر می‌باشد.

بیماری معدی روده‌ای (GI) ناشی از *کمپیلوباکتر ژژونی* آسیب بافت شناسی بارزی به سطوح موکوسی ژژنوم (نام گذاری این گونه به همین خاطر می‌باشد)، ایلئوم و کولون وارد می‌کند. در سطح مخاطی زخم، ادم، خون همراه با

جدول ۲-۲۵. گونه‌های کمپیلوباکتر شایع مرتبط با بیماری انسان

گونه	میزبان‌های مخزن شایع	بیماری انسانی
کمپیلوباکتر ژژونی	**ماکیان**، گوسفند، گاو	**گاستروانتریت**، عفونت‌های خارج روده ای، **سندروم گیلن باره (Guilliain-Barre Syndrome)** و **آرتریت واکنشی (Reactive Arthritis)**.
کمپیلوباکتر کلی	**خوک‌ها**، ماکیان، گوسفند، پرندگان	**گاستروانتریت**، عفونت‌های خارج روده ای.
کمپیلوباکتر فتوس	**گاو، گوسفند**	**عفونت‌های عروقی** (مثل: سپتی سمی، ترومبوفلبیت سپتیک، اندوکاردیت)، مننگوآنسفالیت، گاستروانتریت.
کمپیلوباکتر آپسالینسیس	**سگ‌ها**، گربه‌ها	**گاستروانتریت**، عفونت‌های خارج روده ای، سندروم گیلن باره.

موارد Bold شده نشان دهنده شایع ترین میزبان ها و بیماری می باشند.

آبسه‌های مخفی در غدد اپی‌تلیال و ارتشاح نوتروفیل‌ها، سلول‌های مورفونوکلئر و ائوزینوفیل‌ها در لامینا پروپیا مشاهده می‌شود. این فرایند التهابی با تهاجم ارگانیسم‌ها به داخل بافت روده ای تطابق دارد. با این وجود، نقش دقیق توکسین‌های سایتوتوکسیک، انتروتوکسین‌ها و اندوتوکسین‌های شناسایی شده در *کمپیلوباکتر ژژونی* جدا شده، ناشناخته باقی مانده است. برای مثال، سویه‌های فاقد فعالیت انتروتوکسینی هنوز کاملا بیماریزا هستند.

کمپیلوباکتر ژژونی و *کمپیلوباکتر آپسالینسیس* با **سندروم گیلین باره (Guillain-Barre Syndrome)** که یک اختلال اتوایمیون در سیستم نورون‌های محیطی بوده و با ضعف متقارن و پیشرونده طی چند روز مشخص می‌شود و بهبودی کامل پس از ماه‌ها یا بیشتر حاصل می‌گردد، در ارتباط هستند. اگرچه این سندروم یک عارضه غیرشایع در بیماری ناشی از کمپیلوباکتر می‌باشد (تقریبا ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ عفونت تشخیص داده شده)، امّا سندروم در ارتباط با سروتیپ‌های خاصی می‌باشد (عمدتا کمپیلوباکتر ژژونی سروتیپ O:19 (*C. jejuni* serotype O:19)). اعتقاد بر این است که پاتوژنز این بیماری وابسته به **واکنش متقاطع آنتی ژنیک (Antigenic Cross-reactivity)** بین لیپوپلی ساکاریدهای (Lipopolysaccharides) *کمپیلوباکتر* و گانگلیوزیدهای (Gangliosides) اعصاب محیطی می‌باشد. بنابراین آنتی بادی‌هایی که بر ضد سویه‌های اختصاصی *کمپیلوباکتر* تولید می‌شوند، می‌توانند به بافت عصبی در سیستم نورون‌هایی محیطی آسیب برسانند. یک اختلال دیگر تاخیری مرتبط با ایمنی عفونت‌های کمپیلوباکتر، آرتریت واکنشی (Reactive Arthritis) است که با درد و تورم مفصل همراه است و می‌تواند دست‌ها و مچ‌ها و زانوها را درگیر نموده و برای مدت ۱ هفته تا چند ماه باقی بماند. **آرتریت واکنشی** با شدت بیماری اسهالی مرتبط نیست اما در بیمارانی که دارای فنوتیپ HLA-B27 هستند، شایع‌تر است.

در حالی که *کمپیلوباکتر ژژونی* و *کمپیلوباکتر کلی* ندرتا ایجاد باکتریمی می‌کنند (۱/۵ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد عفونت‌های روده ای)، کمپیلوباکتر فتوس (*C. fetus*) تمایل دارد از مجرای گوارشی (GI) به جریان خون و مناطق دور انتشار یابد. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که کمپیلوباکتر فتوس به کمپلمان و آنتی بادی‌های کشنده سرمی مقاوم است در حالی که *کمپیلوباکتر ژژونی* و سایر گونه‌های کمپیلوباکتر سریعا در مقابل این عوامل از بین می‌روند. کمپیلوباکتر فتوس (*C. fetus*) به وسیله پروتئین شبه کپسولی مقاوم به حرارت (Heat–stable Capsule–like Protein) (**پروتئین S [S Protein]**) پوشیده شده است که با مهار اتصال C3b به باکتری و در نتیجه از کشته شدن به واسطه کمپلمان سرم جلوگیری می‌کند. اگر کمپیلوباکتر فتوس این لایه پروتئینی را از دست بدهد، بیماریزایی را نیز از دست می‌دهد. باکتریمی معمولا در افراد ضعیف شده و دارای نقص سیستم ایمنی مانند کسانی که بیماری کبدی، دیابت ملیتوس، الکلیسم مزمن یا بدخیمی‌ها دارند شایع می‌باشد.

اپیدمیولوژی

عفونت‌های *کمپیلوباکتر* **زئونوز (Zoonotic)** هستند و دارای مخازن حیوانی متعددی می‌باشند (جدول ۲-۲۵ را ببینید). انسان‌ها پس از مصرف غذا، شیر یا آب آلوده با *کمپیلوباکتر ژژونی* و *کمپیلوباکتر کلی* دچار عفونت می‌شوند و **گوشت ماکیان آلوده (Contaminated Poultry)** مسئول نیمی از عفونت‌های *کمپیلوباکتریایی* در کشورهای توسعه یافته می‌باشد. فرآورده‌های غذایی که اسیدهای معده را خنثی می‌کنند (مانند شیر) به طور موثری دوز عفونی را کاهش می‌دهند. انتقال دهانی – مدفوعی از تماس فردی با فرد دیگر ممکن است رخ دهد، اما **انتقال بیماری از طریق تهیه کنندگان غذا غیر شایع است.** عفونت‌های کمپیلوباکتر آپسالینسیس اغلب پس از تماس مستقیم با سگ‌های اهلی (چه سگ‌هایی که حامل سالم‌اند و چه حیواناتی که مبتلا به بیماری اسهالی هستند) کسب می‌گردند.

عفونت‌های کمپیلوباکتر شایع‌ترین بیماری اسهالی باکتریایی در ایالات متحده آمریکا با تخمین بروز سالانه ۱/۳ میلیون مورد بیماری، بیش از ۱۳۰۰۰ مورد بستری در بیمارستان و ۱۱۹ مورد مرگ همراه با ۱/۷ بیلیون دلار ضرر اقتصادی در مراقبت‌های پزشکی و از دست رفتن باردهی می‌باشند. احتمالاً تعداد عفونت‌های کمپیلوباکتر حتی بالاتر می‌باشد زیرا بسیاری از آزمایشگاه‌ها برای این پاتوژن‌ها بصورت معمول کشت انجام نمی‌دهند و کمپیلوباکتر

آپسالینسیس به وسیله روش‌های معمول مورد استفاده، جدا نمی‌شود. علی‌رغم افزایش تشخیص‌های ملکولی برای بیماری‌های انتریک مشخص شده که در مقایسه با کشت حساسیت ضعیفی دارند.

بیماری در طول سال بصورت موردی رخ می‌دهد، اما بالاترین شیوع در ماه‌های تابستان می‌باشد. بیماری عمدتاً در کودکان و بالغین جوان مشاهده می‌شود، و پیک دوم بیماری در بالغین بین سنین ۲۰ تا ۴۰ سال رخ می‌دهد. بروز بیماری در کشورهای در حال توسعه بالاتر است. بیماری علامت دار در نوزادان و بچه‌های کم سن و سال و ناقل بدون علامت به فراوانی در بزرگسالان مشاهده می‌شود.

عفونت‌های ناشی از کمپیلوباکتر فتوس نسبتا غیرشایع می‌باشند و سالانه کمتر از ۲۵۰ مورد در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌گردد. بر خلاف *کمپیلوباکتر ژژونی*، *کمپیلوباکتر فتوس* اغلب افراد مسن یا دارای نقص ایمنی را مبتلا می‌کند.

بیماری‌های بالینی

عفونت‌های گوارشی (GI) ناشی از *کمپیلوباکتر ژژونی*، *کمپیلوباکتر کلی*، و *کمپیلوباکتر آپسالینسیس* بیشتر بصورت انتریت حاد به همراه اسهال، تب و درد شکمی شدید تظاهر می‌یابند. در اوج بیماری حرکات روده ای در بیماران آلوده در هر روز به ۱۰ بار یا بیشتر می‌رسد و همچنین ممکن است در آزمایش کلی، مدفوع خونی باشد. بیماری عموماً خود محدود شونده است هر چند علائم ممکن است یک هفته یا بیشتر ادامه داشته باشد. طیف تظاهرات بالینی شامل کولیت، درد شکمی شبیه آپاندیسیت حاد (Acute Appendicitis) و باکتریمی می‌باشد. ممکن است عفونت‌های مزمن روده‌ای در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند (مثلا بیماران مبتلا به نقص ایمنی اکتسابی [AIDS]) ایجاد شود و به درمان به سختی پاسخ دهند. عفونت‌های خارج روده ای متنوعی گزارش شده است، اما نسبتا غیر شایع می‌باشند. سندروم گیلن باره و آرتریت واکنشی از عوارض به خوبی شناخته شده عفونت‌های کمپیلوباکتر می‌باشند (مورد بالینی ۱–۲۵). *کمپیلوباکتر فتوس* از دیگر گونه‌های *کمپیلوباکتر* متفاوت می‌باشد به این دلیل که این گونه مسئول اصلی عفونت‌های درون عروقی [Intravascular] (مثلا سپتی سمی، اندوکاردیت، ترومبوفلبیت سپتیک) و عفونت‌های خارج روده ای (مثلا مننگوآنسفالیت [Meningoencephalitis]، آبسه‌ها) می‌باشد.

مورد بالینی ۱–۲۵. انتریت ناشی از کمپیلوباکتر ژژونی و سندروم گیلن باره

Scully و همکاران، تاریخچه بالینی خانمی ۷۴ ساله که سندروم گیلن باره به دنبال وقوع انتریت کمپیلوباکتر ژژونی در او پیشرفت کرده بود، را شرح می‌دهند. بعد از ۱ هفته، اسهال آبکی، تهوع، درد شکمی، ضعف و خستگی، بیمار به لکنت شدید گرفتار شده بود. او را به بیمارستان انتقال دادند، در آنجا قادر به صحبت کردن نبود ولی تمایل به نوشتن داشت. او به بی حسی اطراف دهان، افتادن پلک بالایی هر دو چشم و ضعف صورت اشاره کرد و مردمک چشم او عکس العملی نشان نمی‌داد. آزمایشات نورولوژیکی، ضعف ماهیچه دو طرفه در بازوها و قفسه سینه او را نشان می‌داد. دومین روز بستری، ضعف ماهیچه ای او به طرف ران‌های او گسترش یافت. روز سوم بستری، وضعیت ذهنی بیمار نرمال بود اما او فقط می‌توانست انگشت شست خود را به کندی حرکت دهد و نمی‌توانست پاهای خود را حرکت دهد. احساس به نور عادی بود اما عکس العمل‌های عمیق زردپی را نداشت. کمپیلو باکتر ژژونی از کشت مدفوع او در زمان بستری شدنش کشف شد و تشخیص بالینی سندروم گیلن باره شد. علی رغم درمان دارویی شدید، بیمار نقایص عصبی قابل توجهی ۳ ماه بعد از مرخص شدنش به مراکز مراقبت داشت. این خانم یکی از عارضه‌های قابل توجه انتریت کمپیلوباکتر را شرح می‌دهد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

کمپیلوباکترها نازک هستند و به راحتی در نمونه‌های رنگ آمیزی شده با رنگ گرم دیده نمی‌شوند. علی‌رغم حساسیت پایین رنگ‌آمیزی گرم، مشاهده ارگانیسم‌های نازک و S شکل (S-shaped) شاخص در نمونه مدفوع جهت تائید احتمالی عفونت *کمپیلوباکتر* مفید می‌باشد (شکل ۱–۲۵ ببینید).

شناسایی آنتی ژن

روش ایمونواسی تجاری برای شناسایی کمپیلوباکتر ژژونی

و کمپیلوباکتر کولی در دسترس است. در مقایسه با کشت، این تست دارای حساسیت بین ۸۰ تا ۹۰ درصد و اختصاصیت بیش از ۹۵ درصد می‌باشد. همچنین تعدادی از گونه‌های *کمپیلوباکتر آپسالینسیس* به این تست واکنش می‌دهند.

تست‌های بر پایه اسیدنوکلئیک

تست‌های تجاری مولتیپلکس تکثیر اسیدنوکلئیک برای پاتوژن‌های روده‌ای به سرعت در حال کسب تأییدیه هستند زیرا آنها می‌توانند سریعاً طیف زیادی از پاتوژن‌های باکتریایی، ویروسی و انگلی را با حساسیتی بیشتر از کشت شناسایی کنند. این عمدتاً برای عفونت‌های کمپیلوباکتر صادق است اگرچه این آزمایش‌های ملکولی معمولاً محدود به شناسایی *کمپیلوباکتر ژژونی* و *کمپیلوباکتر کولی* هستند و برای سایر گونه‌های *کمپیلوباکتر* استفاده نمی‌شوند.

کشت

کمپیلوباکتر ژژونی، *کمپیلوباکتر کلی* و *کمپیلوباکتر آپسالینسیس* برای سال‌ها ناشناخته بودند زیرا جداسازی آن‌ها نیازمند رشد در اتمسفر میکروآئروفیلیک (یعنی ۵ تا ۷ درصد اکسیژن، ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن) و دمای انکوباسیون افزایش یافته (یعنی ۴۲ درجه سانتی‌گراد) و روی محیط‌های آگار انتخابی برای مهار باکتری‌های روده‌ای غیرپاتوژن، می‌باشد. اتمسفر مناسب برای رشد کمپیلوباکترها به وسیله یک سیستم تجاری تولید کننده گاز یک بار مصرف فراهم می‌گردد که به یک جار انکوباسیون حاوی محیط‌های کشت تلقیح شده اضافه شده است. محیط انتخابی باید حاوی خون یا شارکول (Charcoal) برای از بین بردن رادیکال‌های سمی اکسیژن، و دارای آنتی بیوتیک به منظور مهار رشد ارگانیسم‌های آلوده کننده باشد. متاسفانه آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در اکثر محیط‌های *کمپیلوباکتر* ممکن است برخی از گونه‌ها (مثلا *کمپیلوباکتر آپسالینسیس*) را مهار نماید. کمپیلوباکترها ارگانیسم‌های کند رشدی هستند که معمولا نیازمند دوره انکوباسیون برای مدت ۴۸ ساعت یا بیشتر هستند. *کمپیلوباکتر فتوس* ترموفیلیک (Thermophilic) نیست و نمی‌تواند در ۴۲ درجه سانتی‌گراد رشد کند، همچنین جداسازی آن نیاز به شرایط میکروآئروفیلیک دارد.

شناسایی

شناسایی احتمالی ارگانیسم‌های جدا شده بر اساس رشد آن‌ها در شرایط انتخابی و مشاهده شکل میکروسکوپی تیپیک آن‌ها و همچنین بر اساس تست‌های کاتالاز (Catalase) و اکسیداز (Oxidase) مثبت می‌باشد. از اسپکترومتری جرمی می‌توان برای شناسایی قطعی گونه استفاده کرد.

شناسایی آنتی بادی

تست سرولوژیک برای ایمونوگلوبولین M(Ig) و IgG جهت بررسی اپیدمیولوژی مفید است، ولی برای شناسایی یک فرد بیمار مفید نیست.

درمان، پیشگیری و کنترل

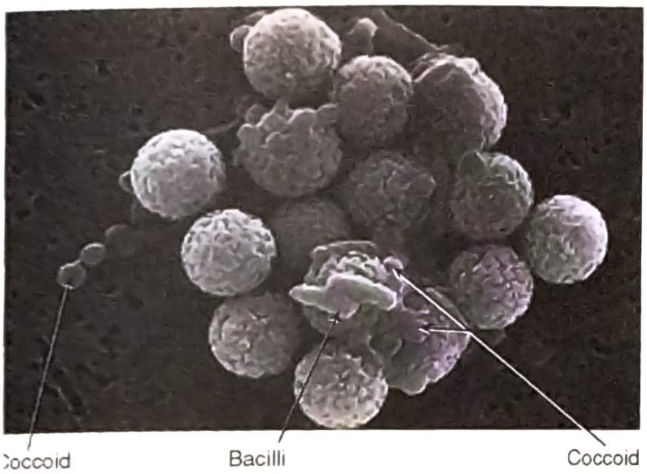
گاستروانتریت *کمپیلوباکتر* به صورت تیپیک یک عفونت خود محدود شونده (Self-limited Infection) است که به وسیله جایگزینی مایعات و الکترولیت‌های از دست رفته درمان می‌گردد. درمان آنتی بیوتیکی ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت‌های شدید یا سپتی سمی استفاده گردد. کمپیلوباکترها به آنتی بیوتیک‌های متنوعی شامل ماکرولیدها (یعنی اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین)، تتراسایکلین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکل، فلوروکینولون‌ها، کلیندامایسین، آموکسی سیلین / کلاوولانیک اسید و ایمی پنم حساس هستند. اغلب ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و سولفونامیدها مقاوم می‌باشند. اریترومایسین (Erythromycin) یا آزیترومایسین (Azithromycin) داروی انتخابی (Choice) در درمان انتریت می‌باشند، تتراسایکلین یا فلوروکینولون‌ها داروهای انتخاب دوم می‌باشند. مقاومت به فلوروکینولون‌ها در حال افزایش است بنابراین این داروها ممکن است اثر کمتری داشته باشند. آموکسی سیلین/ کلاوولانیک اسید می‌تواند بجای تتراسایکلین به بچه‌های کم سن و سال تجویز شود. عفونت‌های سیستمیک با یک آمینوگلیکوزید، کلرامنفیکل یا ایمی پنم درمان می‌شوند.

با تهیه صحیح غذا (خصوصا گوشت طیور)، اجتناب از مصرف محصولات غذایی پاستوریزه نشده و بکارگیری

جدول ۳-۲۵. گونه‌های هلیکوباکتر مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	میزبان‌های مخزن شایع	بیماری انسانی
هلیکوباکتر پیلوری	**انسان‌ها**، پریمات‌ها، خوک‌ها	**گاستریت، زخم معده**، آدنوکارسینومای معدی، لنفوماهای سلول B بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط
هلیکوباکتر سینائدی	**انسان‌ها**، هامستر	**گاستروانتریت**، سپتی سمی، پروکتوکولیت
هلیکوباکتر فنلیا	**انسان‌ها**	**گاستروانتریت**، سپتی سمی، پروکتوکولیت

موارد Bold شده نشان دهنده شایع‌ترین میزبان‌ها و بیماری می‌باشند.



شکل ۲-۲۵. میکروگراف اسکن الکترونی مربوط به *هلیکوباکتر پیلوری* در یک کشت ۷ روزه، باسیل‌ها و کوکسوئیدها (فلش‌ها) به دانه‌های مغناطیسی مورد استفاده در روش مجزاسازی ایمونومگنتیک، متصل می‌شوند.

موارد ایمنی به منظور جلوگیری از آلودگی مخازن آبی، از تماس با کمپیلوباکترهای روده‌ای جلوگیری می‌شود. تقریباً ۵۰ سروتیپ کپسولی از *کمپیلوباکتر ژژونی* شناسایی شده‌اند، اگرچه بسیاری از سویه‌های مرتبط با بیماری به تعداد محدودی از سروتیپ‌ها محدود می‌شوند. مطالعات اولیه نشان می‌دهد که اینها اهداف جذابی برای واکسن‌ها می‌باشند و به طور بالقوه می‌توانند میزان کلونیزاسیون را در غذای حیوانات از قبیل مرغ‌ها و بوقلمون‌ها کاهش دهند.

هلیکوباکتر

در سال ۱۹۸۳، **باسیل‌های گرم منفی فنری (Spiral)** شبیه به کمپیلوباکترها در بیماران مبتلا به گاستریت نوع B (التهاب مزمن حفره معده [انتهای پیلور]) یافت شدند. این ارگانیسم‌ها ابتدا به عنوان *کمپیلوباکتر* طبقه بندی شدند ولی بعدا به عنوان جنس جدیدی بنام هلیکوباکتر طبقه بندی مجدد گشتند. متعاقباً هلیکوباکترها به گونه‌های کلونیزه کننده معده (**هلیکوباکترهای معدی (Gastric Helicobacters)**) و گونه‌های کلونیزه‌کننده روده (**هلیکوباکترهای انتروهپاتیک (Enterohepatic Helicobacters)**) تقسیم‌بندی شدند. مهمترین گونه هلیکوباکتر، **هلیکوباکتر پیلوری** بوده که با **گاستریت (Gastritis)**، **زخم‌های پپتیک (Peptic Ulcers)**، **سرطان معده (Gastric Adenocarcinoma)** و **لنفومای سلول‌های نوع B بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط معده (Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) B-cell Lymphomas)** مرتبط می‌باشد (جدول ۳-۲۵). مهمترین هلیکوباکترهای انتروهپاتیک مرتبط با **گاستروانتریت** و **باکتریمی**، **هلیکوباکتر سینائدی** و **هلیکوباکتر فنلیا** هستند که بیشتر از بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی (مانند مردان همجنس باز مبتلا به عفونت‌های ویروس نقص ایمنی انسان [HIV]) جدا شده‌اند.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های *هلیکوباکتر* بر اساس آنالیز ژن‌های 16S rRNA آن‌ها، اسیدهای چرب سلولی و وجود فلاژل‌های قطبی (Polar Flagella) مشخص می‌شوند. در حال حاضر بیش از ۴۰ گونه تشخیص داده شده است، اما این طبقه بندی به سرعت در حال تغییر است. هلیکوباکتر در کشت‌های جوان شکل باسیلی یا **مارپیچی** دارد (۰/۵ تا ۱ میکرومتر عرض و ۲ تا ۴ میکرومتر طول) و همانند کمپیلوباکترها می‌تواند در کشت‌های کهنه شکل‌های شبه کوکسی (Coccoid Forms) به خود بگیرد. (شکل ۲-۲۵).

همه هلیکوباکترهای معدی، شامل *هلیکوباکتر پیلوری* به کمک فلاژله‌های قطبی شدیدا **متحرک (Motile)** هستند (حرکتی شبیه در بطری باز کن (Corkscrew

(Motility)) و مقدار زیادی **اوره آز (Urease)** تولید می‌کنند. این خصوصیات برای بقاء در اسید معده و حرکت سریع در طول لایه مخاطی چسبناک به طرف محیط pH خنثی مهم می‌باشد. بیشتر *هلیکوباکترها کاتالاز* (Catalase) و اکسیداز (Oxidase) مثبت هستند و کربوهیدرات‌ها را تخمیر یا اکسیده نمی‌کنند اگرچه می‌توانند اسیدآمینه‌ها را از طریق مسیرهای تخمیری متابولیزه کنند. لیپوپلی ساکارید (LPS) در هلیکوباکترها از لیپید A (Lipid A)، هسته الیگوساکاریدی (Core Oligosaccharide) و یک زنجیره جانبی O (O Side Chain) تشکیل شده است و در غشاء خارجی وجود دارد. لیپید A *هلیکوباکتر پیلوری* در مقایسه با دیگر باکتری‌های گرم منفی دارای فعالیت اندوتوکسینی کمی می‌باشد و زنجیره جانبی O از لحاظ خصوصیت آنتی ژنی شبیه به آنتی ژن‌های گروه خونی لوئیس (Lewis Blood Group Antigenes) می‌باشد که ممکن است باکتری‌ها را در برابر پاکسازی سیستم ایمنی محافظت کند.

رشد *هلیکوباکتر پیلوری* و سایر هلیکوباکترها نیازمند محیط غنی شده با خون، سرم، زغال (Charcoal)، نشاسته یا زرده تخم مرغ (Egg Yolk) در شرایط میکروآئروفیلیک (با غلظت کم اکسیژن و غلظت بالای دی اکسید کربن) است و محدوده دمایی ۳۰ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد است. به دلیل اینکه هلیکوباکترها نسبتا سخت از محیط کشت جدا می‌شوند و آن‌ها توسط تست‌های بیوشیمیایی به سختی تشخیص داده می‌شوند، بیشتر بیماری‌های ناشی از *هلیکوباکتر پیلوری* به وسیله تکنیک‌هایی غیر از کشت تشخیص داده می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

هلیکوباکتر پیلوری از این نظر که می‌تواند کلونیزاسیون طولانی مدت را در معده انسان‌های درمان نشده ایجاد نماید یک باکتری جالب توجه است. اکثر تحقیقات بر روی فاکتورهای ویرولانس هلیکوباکترها روی *هلیکوباکتر پیلوری* متمرکز شده است. فاکتورهای متعددی در کلونیزاسیون معدی، التهاب، تغییر تولید اسید معده و تخریب بافت که مشخصه بیماری ناشی از *هلیکوباکتر پیلوری* هستند، دخیل می‌باشند. کلونیزاسیون اولیه به وسیله (۱) بلوکه کردن تولید اسید معده به وسیله پروتئین مهار کننده اسید

مورد بالینی ۲-۲۵. کشف هلیکوباکتر پیلوری

در سال ۱۹۸۴ پزشکان استرالیایی بنام Marshall و Warren کشفی که کاملا روش درمان بیماری گاستریت و زخم معده را تغییر می‌داد، گزارش دادند. همچنین پایه‌ای برای یافتن عامل آدنوکارسینومای معده و لنفوماهای بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط را بنا نهاده‌اند. در آنالیز نمونه‌های بیوپسی معده از ۱۰۰ بیمار که پی در پی برای گاسترواسکوپی حضور داشتند، آن‌ها باکتری‌های گرم منفی، میله ای خمیده ای شبیه به کمپیلوباکتر را در ۵۸ بیمار شناسایی کردند. این باکتری‌ها در اکثر بیماران با گاستریت فعال، زخم معده و زخم دئودنال مشاهده شد. گرچه ۴۵ سال قبل ارگانیسم‌های مشابه در ارتباط با بافت معده مشاهده شده بود. این گزارش تجدید فعالیت در تحقیق این ارگانیسم جدید در بیماری معده را برانگیخت. علی رغم شک و تردیدی که گزارش نخستین آن‌ها را تحت تاثیر قرار داده بود، زمانی که این دو پزشک در سال ۲۰۰۵ جایزه نوبل را در پزشکی کسب کردند، اهمیت کار آن‌ها با کمپیلوباکتر مشخص شد.

(Acid-inhibitory Protein) باکتریایی، (۲) خنثی سازی اسیدهای معده توسط آمونیاک تولید شده از فعالیت اوره آز (Urease Activity) باکتریایی، تسهیل می‌گردد. سپس هلیکوباکترهای به طور فعال متحرک می‌توانند از مخاط معدی عبور نموده و به سلول‌های اپیتلیال معده توسط پروتئین‌های ادهسین- سطحی (Surface-adhesion Proteins) متعدد متصل گردند. پروتئین‌های سطحی همچنین می‌توانند به پروتئین‌های میزبان متصل شده و سبب فرار باکتری از سیستم ایمنی شوند. صدمه موضعی به بافت به واسطه **محصولات جانبی اوره آز (Urease)، موسیناز (Mucinase)، فسفولیپازها (Phospholipases)** و **فعالیت سایتوتوکسین ایجادکننده واکوئل (Vacuolating Cytotoxin A (VacA))** که یک پروتئین است که پس از اندوسیتوز به وسیله سلول‌های اندوتلیال، به وسیله تولید واکوئل‌ها به سلول‌ها صدمه می‌زند، انجام می‌شود. دیگر فاکتور بیماریزایی مهم *هلیکوباکتر پیلوری* **ژن مرتبط با سایتوتوکسین (Cytotoxin-associated Gene [cagA])** است که روی یک جزیره بیماریزایی شامل تقریبا ۳۰ ژن قرار گرفته است. این ژن‌ها یک ساختار (سیستم ترشحی تیپ چهار [Type IV Secretion System]) را کد می‌نمایند، که برای تزریق پروتئین CagA به درون

سلول‌های اپیتلیال مانند یک سرنگ عمل نموده و با ساختار اسکلت سلولی نرمال سلول‌های اپی تلیال تداخل می‌نماید. ژن‌هـــای cag PAI (فســـفوریبوزیل آنترانیـــلات ایزومراز (cagphosphoribosylanthranilate isomerase [PAI] genes) همچنین **تولید اینترلوکین ۸ (IL-8)** را تحریک می‌نمایند کـــه نوتروفیل‌ها را جذب می‌کند. اعتقاد بر این اســـت که آزاد شدن پروتئازها و مولکول‌های اکسیژن واکنشی توسط نوتروفیل‌ها، در گاستریت و زخم‌های معدی نقش دارند.

اپیدمیولوژی

اطلاعـــات زیادی درباره شـــیوع هلیکوباکتر پیلوری از ســـال ۱۹۸۴ هنگامی که برای اولین بار ارگانیسم از محیط کشت جداســـازی شـــد، جمع‌آوری گردیده است. بالاترین شـــیوع ناقلین در کشـــورهای در حال توســـعه جاییکه که باکتری در ۷۰ تا ۹۰ درصد جمعیت و بیشـــتر در سنین قبل از ۱۰ ســـالگی کلونیزه شده است، دیده می‌شود. در مقابل، شـــیوع *هلیکوباکتر پیلوری* در کشـــورهای صنعتی از قبیل ایـــالات متحده کمتر از ۴۰ درصد بـــوده و در نتیجه بهبود وضعیت بهداشتی و درمان فعال افراد کلونیزه شده، در حال کاهش اســـت. مطالعات هم چنین نشـــان می‌دهند که ۷۰ تـــا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به گاســـتریت، زخم‌های معده یا زخم‌های دئودنوم با هلیکوباکتر پیلوری عفونی شـــده‌اند. **انسان‌ها مخزن (Reservoir) اصلی هلیکوباکتر پیلوری** بوده و اعتقاد بر این اســـت که کلونیزاسیون برای تمام عمر باقی می‌ماند، مگر اینکه میزبان به طور اختصاصی درمان گردد. انتقال باکتـــری به احتمال زیاد بـــا **روش دهانی-مدفوعی (Fecal-oral)** انجام می‌شود.

مشاهدات جالبی درباره کلونیزاسیون *هلیکوباکتر پیلوری* انجام گرفته اســـت. این ارگانیسم آشکارا با بیماری‌هایی از قبیل گاســـتریت، زخم‌های معده، آدنوکارسینومای معده و لنفومای MALT معده در ارتباط می‌باشد. انتظار می‌رود که درمان افراد کلونیزه شده یا عفونی شده منجر به کاهش این بیماری‌ها گردد. با این وجود، کلونیزاســـیون با *هلیکوباکتر پیلوری* نقش حفاظتی در برابر بیماری رفلکس معدی-مری و آدنوکارســـینوماهای مری تحتانـــی وکاردیای معده دارد. از اینرو از بین بـــردن *هلیکوباکتر پیلوری* در بیماران بدون بیماری علامت دار علاقالانه نیست. به طور یقین رابطه‌ای پیچیده بین *هلیکوباکتر پیلـــوری* و میزبانش وجود دارد که ناشناخته باقی مانده است.

بیماری‌های بالینی

بیمـــاری کـــه توســـط هلیکوباکترها ایجاد می‌شـــود مســـتقیما به مکان کلونیزاســـیون ارتباط دارد، برای مثال *هلیکوباکتر پیلوری* در ارتباط با گاستریت (Gastritis) است در حالـــی که گونه‌های انتروهپاتیک عامل گاســـتروانتریت (Gastroenteritis) هســـتند. کلونیزاســـیون با *هلیکوباکتر پیلوری* به طور ثابتی منجر به شواهد بافت شناسی **گاستریت** (یعنی اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای به درون مخاط معده) می‌شـــود. فاز حاد گاستریت به وسیله احساس ســـیری، تهوع، اســـتفراغ و هیپوکلریدریا (کاهش تولید اســـید در معده) مشخص می‌شود. این می‌تواند باعث ایجاد گاســـتریت مزمن یعنی بیمـــاری که محدود به حفره معده (جایی که ســـلول‌های ترشح کننده اسید معده در آن جا حضور دارند) در افرادی با ترشـــح نرمال اسید معده شود یا باعث درگیری تمام معده (پان گاســـتریت) در افرادی که ترشـــح اسید معده در آن‌ها متوقف شـــده، گردد. تقریبا ۱۰ تا ۱۵درصد بیماران با گاســـتریت مزمن به طرف زخم‌های معده پیش می‌روند این زخم‌هـــا در جایگاه‌هایی از التهاب شـــدید که معمولا شـــامل تقاطع میان بدنـــه و حفره معده (**زخم گاســـتریت [Gastric Ulcer]**) یا دئودنوم پروگزیمال (**زخـــم دئودنـــال [Duodenal Ulcer]**) می‌باشـــد، بوجـــود می‌آیند. هلیکوباکتـــر پیلوری به عنـــوان عامل ۸۵ درصد زخم‌های گاستریت و ۹۵ درصد زخم‌های دوازدهه می‌باشد. شناسایی نقش *هلیکوباکتر پیلوری* تغییر مهیجی در درمان و پیش‌آگهی بیماری زخم پپتیک به وجود آورده است.

سرانجام گاســـتریت مزمن منجر به جایگزینی مخاط معده طبیعی با فیبروز و تکثیر اپیتلیوم نوع روده‌ای می‌شود. ایـــن فرایند منجر به افزایش خطر **ســـرطان معده** به میزان تقریبـــا ۱۰۰ برابر در بیماران می‌شـــود. ایـــن خطر تحت تاثیر ســـویه *هلیکوباکتر پیلوری* و پاســـخ میزبان می‌باشد (ســـویه‌های cagA مثبـــت (cag-A Positive Strains) و تولید ســـطوح بالایی از IL-1 با خطر بالاتری برای سرطان همراه است). عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری همچنین مرتبط با اینفیلتراسیون بافت لنفوئیدی به درون مخاط معده

می‌باشـــد. در تعداد کمی از بیماران، جمعیتی از سلول‌های B مونوکلونال ممکن اســـت به طرف لنفومای مخاط معده (MALT Lymphoma) پیش بروند.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

هلیکوباکتر پیلوری به وســـیله آزمایش بافت شناســـی نمونه‌های بیوپســـی معده تشـــخیص داده می‌شود. گرچه ارگانیســـم می‌توانـــد در نمونه‌های رنگ آمیزی شـــده با هماتوکســـیلین ائوزیـــن (Hematoxylin-eosin) یا رنگ آمیزی گرم مشاهده شـــود، ولی رنگ نقره وارتین استاری (Warthin-Starry Silver Stain) حســـاس تریـــن روش می‌باشـــد. هنگامی که نمونه با کیفیت مناســـب جمع‌آوری گردد و توســـط یک فرد میکروسکوپیست با تجربه بررسی گردد حساسیت و اختصاصیت تقریبا به ۱۰۰ درصد می‌رسد و به طور قابل ملاحظه‌ای تشخیصی می‌باشد. از آنجایی که این یک تســـت تهاجمی (Invasive Test) است روش‌های تست جایگزین برای تشخیص روتین ترجیح داده می‌شوند. آزمایش میکروسکوپی نمونه‌های مدفوعی برای هلیکوباکتر قابل اعتماد نیست. زیرا ارگانیسم‌ها به سختی دیده می‌شوند و هلیکوباکتری‌های غیر بیماریزا ممکن اســـت وجود داشته باشـــند. از اســـپکترومتری جرمی می‌توان برای شناسایی قطعی‌گونه استفاده کرد

شناسایی آنتی ژن

نمونه‌های بیوپســـی نیز می‌توانند جهت وجود فعالیت اوره آز باکتریایی مورد بررسی قرار گیرند. تولید فراوان اوره آز توســـط باکتری اجازه می‌دهد محصولات جانبی قلیایی در کمتر از ۲ ســـاعت تشخیص داده شوند. حساسیت تست مستقیم با نمونه‌های بیوپسی از ۷۵ تا ۹۵ درصد متغیر است ولی اختصاصیت این تســـت حدود ۱۰۰ درصد می‌رسد. از اینرو واکنـــش مثبت مـــدرک خوبی بـــرای عفونت فعال (Active Infection) اســـت. همانند تســـت میکروسکوپی محدودیـــت این روش به این دلیل اســـت که نیاز به نمونه بیوپســـی می‌باشد. یک تســـت اوره آز غیرتهاجمی از روی بازدم انسان] تست تنفسی اوره (Urea Breath Test) [پس از مصرف محلول اوره نشـــاندار شـــده به صورت ایزوتوپی، انجام می‌شـــود که دارای حساســـیت و اختصاصیت بسیار خوبی می‌باشد. متاسفانه این آزمایش نسبتا گران است زیرا وسایل شناسایی گران می‌باشند.

تعدادی از ایمونواســـی‌های مونوکلونال و پلی کلونال برای آنتی ژن‌های *هلیکوباکتر پیلوری* دفع شـــده در مدفوع توســـعه یافته‌اند و نشـــان داده شده اســـت که حساسیت و اختصاصیت این تست‌ها بیشتر از ۹۵ درصد می‌باشد. انجام این تست‌ها آســـان، ارزان بوده و بجای بیوپسی‌ها می‌توان روی نمونه‌های مدفوع انجام شـــود. امـــروزه این آزمون‌ها بطور گســـترده برای تشـــخیص عفونت‌هـــای *هلیکوباکتر پیلوری* و تایید بهبودی پس از درمان آنتی‌بیوتیکی، توصیه می‌شوند.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

در حال حاضر، تست‌های تکثیر بر پایه اسید نوکلئیک برای تشـــخیص *هلیکوباکتـــر پیلـــوری* و *هلیکوباکترهای انتروهپاتیک* محدود به آزمایشگاه‌های تحقیقاتی می‌باشند و بـــه صورت روتیـــن در آزمایشـــگاه‌های بالینـــی به کار نمی‌روند.

کشت

هلیکوباکتر به مخاط معده می‌چســـبد و نمی‌توان آن را در نمونه‌های خون یا مدفوع به دســـت آورد. باکتری‌ها اگر نمونه روی محیط غنی شـــده با خون، همین یا شـــارکول تلقیح گردد و انکوباسیون در اتمسفر میکروآئروفیلیک برای بیش از ۲ هفته انجام شود، می‌توانند در کشت جدا شوند. به هر حال، تشـــخیص عفونت‌های *هلیکوباکتر پیلوری* به‌طور شایع توســـط روش‌های غیر تهاجمی (مثل ایمونواسی) به همراه کشت جهت انجام تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی، صورت می‌گیرد.

شناسایی

شناســـایی احتمالی ایزوله‌ها براساس خصوصیات رشد در شـــرایط انتخابی، یافته‌های مورفولوژیکی میکروسکوپی تیپیک و شناسایی اکسیداز، کاتالاز و فعالیت اوره‌آز می‌باشد از اســـپکترومتری جرمی می‌توان برای شناسایی قطعی‌گونه استفاده کرد.

شناسایی آنتی بادی

سرولوژی یک تست غربالگری مهم برای تشخیص *هلیکوباکتر پیلوری* به کمک تست‌های تجاری مختلف موجود است. اگرچه آنتی‌بادی‌های IgM به سرعت ناپدید می‌شوند، اما آنتی‌بادی‌های IgA و IgG می‌توانند برای ماه‌ها و سال‌ها پایدار باقی می‌مانند. به علت این که **تیترهای آنتی بادی برای سال‌های زیادی پایدار باقی می‌مانند**، تست نمی‌تواند تفاوت بین عفونت گذشته و حال را تشخیص دهد. علاوه بر این، تیترهای آنتی‌بادی اندازه‌گیری شده نمی‌تواند بین شدت بیماری و پاسخ به درمان ارتباط ایجاد نماید. به هر حال، این تست‌ها برای اثبات تماس با باکتری و برای مطالعات اپیدمیولوژیکی یا برای ارزیابی اولیه بیمار علامت دار مفید هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

رژیم‌های آنتی بیوتیکی متعددی برای عفونت‌های *هلیکوباکتر پیلوری* ارزیابی شده‌اند. استفاده از یک آنتی‌بیوتیک به تنهایی یا ترکیبی از آنتی بیوتیک و بیسموت بی تاثیر است. بیشترین موفقیت در بهبود گاستریت یا زخم پپتیک با ترکیب **مهار کننده پمپ پروتون** (مثلا اومپرازول)، **ماکرولید** (مثلا کلاریترومایسین) و یک **بتالاکتام** (مثلا آموکسی‌سیلین) به مدت ۷ تا ۱۰ روز به دست می‌آید. شایع‌ترین شکست درمانی در نتیجه بروز مقاومت به کلاریترومایسین رخ می‌دهد. تست‌های حساسیت باید برای بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند، انجام شود. همچنین از مترونیدازول می‌توان در درمان ترکیبی استفاده نمود اما مقاومت نسبت به آن شایع است.

عفونت ناشی از *هلیکوباکتر پیلوری* پاسخ التهابی قوی با واسطه سلولی TH1 ایجاد می‌کند. استفاده از آنتی‌ژن‌های *هلیکوباکتر پیلوری* که سلول‌های TH1 را در واکسن‌های آزمایشی تحریک می‌کند منجر به افزایش التهاب می‌شود. در مقابل، استفاده از آنتی‌ژن‌ها در ترکیب با ادجوانت‌های مخاطی که افزایش دهنده پاسخ TH2 سلولی هستند منجر به افزایش محافظت در مدل‌های حیوانی و ریشه‌کنی عفونت‌های موجود می‌شوند. تاثیر این واکسن‌ها در انسان‌ها برای اثبات باقی مانده است.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

مادر و پسر ۴ ساله اش با تاریخچه یک روزه اسهال و درد شکمی به اورژانس محلی مراجعه کرده‌اند. هر دو بیمار تب با درجه پایین داشته و خون به طور مشخص در مدفوع بچه وجود داشت. علائم پس از ۱۸ ساعت از مصرف یک شام متشکل از سالاد سبز مخلوط، جوجه، ذرت و شیرینی سیب توسعه یافت. کشت نمونه‌های خون برای ارگانیسم‌ها منفی بوده ولی *کمپیلوباکتر ژژونی* از نمونه‌های مدفوع هر دو بیمار جدا شد.

۱. به احتمال زیاد کدام یک از غذاها می‌تواند عامل ایجاد کننده این عفونت‌ها باشد؟ چه معیاری برای پیشگیری از این عفونت باید در نظر گرفت؟

۲. سه گونه کمپیلوباکتر مرتبط با گاستروانتریت را نام ببرید. گونه‌هایی از کمپیلوباکتر را که به طور شایع‌تری در ارتباط با سپتی سمی می‌باشند بیان کنید.

۳. چه بیماری‌هایی مرتبط با آلودگی هلیکوباکتر پیلوری، هلیکوباکتر سینائدی و هلیکوباکتر فنلیا است؟

۴. هلیکوباکتر پیلوری فاکتورهای بیماریزای متعددی دارد کدام فاکتورها مسئول ایجاد تداخل در ترشح اسید معده؟ در چسبیدن به اپیتلیوم معده؟ برای تخریب موکوس معده؟ برای تداخل با کشتار فاگوسیتیک می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های *کمپیلوباکتر ژژونی* با طیف وسیعی از محصولات غذایی مرتبط است. با این وجود، شایعترین منبع عفونت‌ها، پرندگان آلوده می‌باشند. پخت کامل طیور و ضد عفونی کردن تمام سطوحی که مرغ نپخته در آنجا آماده‌سازی می‌شود، می‌تواند از ایجاد عفونت‌ها جلوگیری کند.

۲. سه گونه از *کمپیلوباکتر* بطور شایع با گاستروانتریت در ارتباط هستند: *کمپیلوباکتر ژژونی*، *کمپیلوباکتر کلی* و *کمپلوباکتر آپسالینسیس*. *کمپیلوباکتر فتوس*، گونه‌ای است که عمدتاً با سپتی سمی مرتبط می‌باشد.

۳. بیماری‌های ناشی از *هلیکوباکتر* شامل گاستریت، اولسر پپتیک، اندوکارسینومای معده، لنفومای سلول B MALT معده. *هلیکوباکتر سینائدی* و *هلیکوباکتر فنلیا* مجرای معده روده‌ای را کلونیزه می‌کنند و با پروکتیت، پروکتوکولیت و انتریت در مردان همجنس باز مرتبط می‌باشند.

۴. *هلیکوباکتر پیلوری* در طی عفونت حاد با تولید پروتئین مهار کننده اسید باعث القاء هیپوکلریدری می‌شود (از طریق مهار ترشح اسید از سلولهای جداری). اوره‌آز ایجاد شده توسط *هلیکوباکتر پیلوری* از طریق تبدیل اوره به آمونیاک باعث خنثی شدن اسید معده می‌گردد. *هلیکوباکتر پیلوری* ادهسین‌های مختلفی را تولید می‌کند که واسطه اتصال به اپیتلیوم معده می‌باشند، از جمله ادهسین اتصالی به اسید سیالیک، ادهسین گروه خونی لوئیس و سایر هماگلوتینین‌های مختلف. موسیناز و فسفولیپاز مخاط معده را تخریب می‌کنند و سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در کشتار فاگوسیتیک تداخل ایجاد می‌کنند.

فصل ۲۶ باسیل‌های گرم منفی متفرقه

باسـیل‌های گـرم منفی مـورد بحـث در این فصل مجموعـه از باکتری‌هـای متفرقـه مهم از نظـر بالینی هستند.

۱. کدام گونه بارتونلا در ارتباط با بیماری در افراد دچار نقص ایمنی است و چگونه این عفونت‌ها را ایجاد می‌کند؟
۲. منبع اپیدمیولوژیک عفونت‌های بوردتلا پرتوسیس کدام است؟
۳. چرا کشـت تست تشـخیصی مناسـبی برای بوردتلا پرتوسیس نمی‌باشد؟
۴. شـایع‌ترین منشأ عفونت‌های انسانی ناشی از فرانسیسلا و بروسلا چیست؟
۵. کدام بیماری توسـط گونه‌هـای کاردیوباکتریوم ایجاد می‌شود؟
۶. چرا لژیونلا تا قبل از شیوع ۱۹۷۶ در فیلادلفیا در همایش نظامیان آمریکا شناسایی نشده بود؟

پاسخ‌ها

۱. *بارتونـلا کوئین‌تانا* باعث ایجاد بیمـاری در افراد دچار نقص ایمنی به ویـژه در بیماران مبتلا به عفونت HIV می‌شـود و بیماری به صورت تب‌های عودکننده همراه با باکتریمی یا آنژیوماتوز باسـیلی رخ می‌دهد. *بارتونلا هنسـله* نیز آنژیوماتوز باسیلی، همچنین بیماری خراش گربه و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای مزمن ایجاد می‌کند.
۲. *بوردتلا پرتوسیس* تنها در انسان‌ها یافت می‌شود بنابراین بیماری از فردی به فرد دیگر گسترش می‌یابد.
۳. *بوردتلا پرتوسیس* بسیار به خشکی حساس است و اغلب به سـرعت از بین می‌رود، مگر اینکه نمونه‌ها سـریعاً به آزمایشـگاه تحویل داده شـوند و کشت انجام شود. علاوه بر این محیط‌های کشـت اختصاصی و همچنین انکوباسـیون طولانی‌مدت باید به کار گرفته شود. حتی با وجود تکنیک‌های ایده‌آل کشـت تسـت‌های بر پایه مولکولـی از قبیل واکنش زنجیـره‌ای پلی‌مراز به طور واضح حساس‌تر می‌باشند.
۴. تعدادی از حیوانات مخزن *فرانسیسـلا* هستند اما اغلب عفونت‌هـا در ارتبـاط با خرگوش‌ها و کنه می‌باشـند. عفونت‌های *بروسـلا* نیز زئونوز هسـتند و هرگونه در ارتباط با مخزن خاصی است: گوسفندان و بزها (بروسلا ملی‌تنسیس)؛ گاو و گاومیش (*بروسلا آبورتوس*)؛ خوک، گوزن شـمالی و گوزن کانادایی (*بروسـلا سـوئیس*)؛ سگ‌ها، روباه‌ها و کایون‌ها (*بروسلا کنیس*). عفونت‌های اکتسابی از آزمایشگاه یک خطر قابل توجه در هنگام کار کردن با این دو جنس است.
۵. اندوکاردیت.
۶. *لژیونلا* یک کوکوباسیل کوچک است که به خوبی توسط رنگ‌آمیزی گرم رنگ نمی‌شـود، بنابراین رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های تنفسـی معمولاً مفید نیست. ارگانیسم تنها می‌تواند روی محیط‌هایی که با سیسـتئین و آهن غنی شده‌اند رشد نمایند. بنابراین کشت در صورتی مفید است که روی محیط‌های مناسب انجام شود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

بوردتلا پرتوزسیس

کلمات کلیدی

کند رشد، سیاه سرفه، توکسین پرتوسیس، فرد به فرد، واکسیناسیون.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک هستند.
- غیر تخمیرکننده است اما اسیدهای آمینه را به عنوان منبع انرژی می‌تواند استفاده نماید.
- هوازی مطلق.
- رشد در محیط آزمایشگاه نیاز به انکوباسیون طولانی مدت در محیطهای حاوی مکمل‌هایی مانند شارکول، نشاسته، خون یا آلبومین دارد.
- اتصال به سلول‌های یوکاریوتی به وسیله پرتاکتین، هماگلوتنین رشته‌ای و فیمبریه انجام می‌شود. تخریب بافتی موضعی به وسیله توکسین درمونکروتیک و سایتوتوکسین تراکئال انجام می‌شود. سمیت سیستمیک توسط توکسین پرتوسیس ایجاد می‌گردد.

اپیدمیولوژی

- پرتوسیس بیماری انسانی است که مخزن حیوانی یا محیطی شناخته‌شده‌ای ندارد.
- در سراسر جهان گسترده است و در جمعیت‌هایی که واکسن دریافت نکرده‌اند شیوع بالایی دارد.
- بچه‌های کمتر از یک سال در خطر بالاترین خطر عفونت و مرگ و میر هستند.
- در جمعیت‌های واکسینه شده بیماری در بچه‌های بزرگتر و بالغین جوان دیده می‌شود.
- افراد واکسینه نشده در بالاترین خطر بیماری هستند.
- بیماری از فردی به فرد دیگر به وسیله آئروسل‌های عفونی گسترش می‌یابد.

بیماری‌ها

- پرتوسیس توسط سه مرحله مشخص می‌شود: زکامی، حمله‌ای و نقاهت.
- شدیدترین شکل بیماری در افراد واکسینه نشده به ویژه بچه‌ها رخ می‌دهد.

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیر حساس و غیر اختصاصی است.
- کشت اختصاصی است اما غیر حساس است.
- تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست‌ها هستند.
- شناسایی ایمونوگلوبین (Ig) G یا Ig Aمی‌تواند به عنوان تست تأییدی مورد استفاده قرار گیرد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان با ماکرولیدها (یعنی آزیترومایسین، کلاریترومایسین) در ریشه‌کنی ارگانیسم‌ها و کاهش طول دوره عفونی مؤثر است.
- آزیترومایسین برای پروفیلاکسی استفاده می‌شود.
- واکسن‌های حاوی توکسین پرتوسیس غیر فعال شده، هماگلوتنین رشته‌ای و پرتاکتین، مؤثر هستند.
- واکسن اطفال در ۵ دوز (در سنین ۲، ۴، ۶ و ۱۵ تا ۱۸ ماهگی و بین سنین ۴ تا ۶ سال) تجویز می‌شود، واکسن بالغین در سنین ۱۱ تا ۱۲ سال و بین ۱۹ تا ۶۵ سال تجویز می‌گردد.

بروسلا

کلمات کلیدی

کوکوباسیل‌های کوچک، کند رشد، زئونوتیک، تب مواج.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک (۰/۵×۰/۶ تا ۱/۵ میکرومتر) هستند.
- هوازی اجباری بوده و کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمی‌کند.
- برای رشد در محیط آزمایشگاه نیاز به محیط‌های کمپلکس و انکوباسیون طولانی مدت است.
- پاتوژن درون سلولی است که به کشتار در سرم و توسط فاگوسیت‌ها مقاوم است.
- کلونی‌های صاف مرتبط با بیماریزایی هستند.

اپیدمیولوژی

- مخازن حیوانی بزها و گوسفندها (بروسلا ملی تنسیس)؛ گاوها و گاومیش آمریکایی (بروسلا آبورتوس)؛ خوک، گوزن شمالی و گوزن آمریکای شمالی (بروسلا سوئیس)؛ و سگ‌ها، روباه‌ها و کایوت‌ها (بروسلا کنیس).
- بافت‌های حیوانی غنی از اریتریتول (مانند پستان، رحم، جفت، اپیدیدیم) را عفونی می‌کند.
- در تمام جهان به ویژه در آمریکای لاتین، آفریقا، مدیترانه، میانه شرقی و آسیای غربی گسترده است.
- واکسیناسیون گله‌ها بیماری را در ایالات متحده آمریکا کنترل کرده است.
- اغلب موارد بیماری در ایالات متحده آمریکا در کالیفرنیا و تگزاس در مهاجران مکزیکی دیده می‌شود.
- افراد در بالاترین خطر بیماری شامل افرادی که محصولات لبنی غیر پاستوریزه مصرف می‌کنند، افرادی که در تماس مستقیم با حیوانات

آلوده‌اند و کارمندان آزمایشگاه می‌باشند.

بیماری‌ها

- برای بیماری‌ها به کادر ۱-۲۶ مراجعه کنید.

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیر حساس است.
- کشت (خون، مغز استخوان، بافت عفونی در عفونت موضعی) حساس و اختصاصی می‌باشد این در صورتی است که انکوباسیون طولانی مدت (حداقل ۳ روز تا ۲ هفته) انجام شود.
- سرولوژی جهت تأیید تشخیص بالینی می‌تواند استفاده شود، افزایش چهار برابر در تیتر آنتی‌بادی یا یک تیتر ۱:۱۶۰≥ نشان‌دهنده بیماری است؛ تیترهای بالا برای ماه‌ها تا سال‌ها می‌توانند پایدار باقی بمانند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان پیشنهادی داکسی سایکلین همراه با ریفامپین برای مدت حداقل ۶ هفته برای بالغین غیر باردار است، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول برای خانم‌های باردار و برای بچه‌های کمتر از ۸ سال پیشنهاد می‌شود.
- بیماری انسانی از طریق ریشه‌کنی بیماری در مخزن حیوانی از طریق واکسیناسیون و بررسی سرولوژیک برای پی بردن به شواهدی از بیماری؛ پاستوریزاسیون محصولات لبنی و استفاده از تکنیک‌های ایمنی مناسب در آزمایشگاه‌های بالینی که با این ارگانیسم کار می‌کنند، کنترل می‌گردد.

فرانسیسلا تولارنسیس

کلمات کلیدی

کوکوباسیل‌های کوچک، کند رشد، محیط‌های حاوی سیستئین به عنوان مکمل، زئونوتیک، اولسروگلاندولار، اکولوگلاندولار، پنومونی.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک (۰/۲×۰/۲ تا ۰/۷ میکرومتر) هستند.
- هوازی اجباری است و نمی‌تواند کربوهیدرات‌ها را تخمیر کند.
- دارای کپسول ضدفاگوسیتی است.
- پاتوژن درون سلولی است که به کشتار در سرم و توسط فاگوسیت‌ها مقاوم می‌باشد.

اپیدمیولوژی

- پستانداران وحشی، حیوانات اهلی، پرندگان، ماهی‌ها و بندپایان مکنده خون مخازن باکتری هستند و خرگوش‌ها، گربه‌ها، کنه‌های سخت و پشه‌های گزنده عمدتاً با بیماری انسان مرتبط هستند، انسان‌ها میزبان‌های تصادفی می‌باشند.
- کلاً ۲۳۹ مورد بیماری در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده آمریکا دیده شده است، اگرچه تعداد واقعی ممکن است خیلی بالاتر باشد.
- دوز عفونی وقتی تماس به وسیله بندپا، از طریق پوست یا به وسیله تنفس اتفاق می‌افتد کم است؛ برای بروز عفونت از مسیر گوارشی تعداد زیاد ارگانیسم‌ها باید مصرف شود.

بیماری‌ها

- علائم بالینی و پیش‌آگهی با توجه به مسیر عفونت تعیین می‌شود:
- اولسروگلاندولار، اوکولوگلاندولار، گلاندولار، تایفوئیدال، اوروفارنژیال، معدی روده‌ای، پنومونی (کادر ۱-۲۶ را ببینید).

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیرحساس است.
- کشت روی محیط‌های حاوی سیستئین (مانند شکلات آگار، آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده) در صورتی که انکوباسیون طولانی مدت انجام شود حساس است.
- از سرولوژی می‌توان برای تأیید تشخیص بالینی استفاده کرد؛ افزایش چهار برابر در تیتر یا یک تک دوز ۱:۱۶۰≥ نشان‌دهنده عفونت است، تیترهای بالا برای ماه‌ها یا سال‌ها می‌توانند باقی بمانند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- جنتامایسین آنتی‌بیوتیک انتخابی است؛ فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین) و داکسی سایکلین دارای فعالیت خوبی هستند، پنی سیلین‌ها و برخی سفالوسپورین‌ها غیر مؤثر هستند.
- از طریق دوری از مخازن و ناقلین عفونت از بیماری پیشگیری می‌شود، لباس‌ها و دستکش‌ها محافظت‌کننده هستند.
- واکسن زنده تخفیف حدت یافته در دسترس است اما بندرت برای بیماری انسان استفاده می‌شود.

لژیونلا پنوموفیلا

کلمات کلیدی

باسیل‌های نازک که ضعیف رنگ می‌گیرند، بیماری لژیونر، تب پونتیاک، آب آلوده، آگار BCYE.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی غیر تخمیرکننده، چندشکلی و باریک هستند.
- با مواد معمول به طور ضعیف رنگ می‌گیرد.
- از نظر تغذیه‌ای سخت رشد بوده و نیاز به ال - سیستئین داشته و رشد آن با

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

نمک‌های آهن افزایش می‌یابد.
- می‌تواند در ماکروفاژهای آلوئلی (و در آمیب‌ها در طبیعت) تکثیر پیدا کند.
- از ادغام فاگولیزوزوم جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی
- عفونت‌ها می‌توانند به صورت اسپورادیک، اپیدمیک و عفونت بیمارستانی باشند.
- به طور معمول در اجسام طبیعی آب، برج‌های خنک‌کننده، دستگاه‌های تقطیر و سیستم‌های آب (شامل سیستم‌های بیمارستان) یافت می‌شود.
- تخمین زده می‌شود که ۱۸۰۰۰ مورد عفونت سالانه در ایالات متحده آمریکا رخ می‌دهد.
- بیماران در خطر بالای علامت‌دار شامل بیماران دارای عملکرد ریوی ضعیف و بیماران دارای ایمنی سلولی کاهش یافته (به ویژه بیماران پیوندی) می‌باشند.

بیماری‌ها
- مسئول ایجاد بیماری لژیونر و تب پونتیاک است.

تشخیص
- روش میکروسکوپی غیر حساس است.
- تست‌های آنتی‌ژن برای سروگروه یک لژیونلا پنوموفیلا حساس است اما حساسیت ضعیفی برای سایر سروگروه‌ها و گونه‌ها دارد.
- کشت روی محیط آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده تست تشخیصی انتخابی است.
- تغییرات سرمی باید تفسیر شوند: این می‌تواند ۶ ماه طول بکشد تا به وجود آید، سرولوژی مثبت ممکن است برای ماه‌ها پایدار باقی بماند.
- آزمایش‌های تکثیر اسیدنوکلئیک همانند کشت حساس و اختصاصی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل
- ماکرولیدها (مانند آزیترومایسین، کلاریترومایسین) یا فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین) درمان انتخابی هستند.
- کاهش تماس محیطی خطر بیماری را کاهش می‌دهد.
- برای منابع محیطی مرتبط با بیماری آلودگی‌زدایی با افزایش کلریزاسیون، افزایش گرمادهی یا یونیزاسیون نقره – مس انجام می‌شود.

برخی باسیل‌های گرم منفی که از لحاظ پزشکی مهم هستند و در فصل‌های قبلی بررسی نشدند، در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند (جدول ۱-۲۶)

بارتونلا

همانند بسیاری از گروه‌های باکتریایی که در طی سال‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته اند، آنالیز ژن 16S ریبونوکلئیک اسید ریبوزومی (rRNA) منجر به طبقه بندی مجدد جنس بارتونلا گردید. در حال حاضر، جنس بارتونلا شامل ۳۵ گونه می‌باشد که عمدتاً ۳ گونه آن با بیماری‌های انسانی مرتبط هستند: بارتونلا باسیلی فورمیس (B. bacilliformis)، بارتونلا هنسله (B. henselae) و بارتونلا کوئین تانا (B.quintana) (کادر ۱-۲۶). اعضاء این جنس، کوکوباسیل یا باسیل‌های گرم منفی، هوازی، کوچک (۰/۲ تا ۰/۶ میکرومتر عرض و ۰/۵ تا ۱ میکرومتر طول) نیازهای رشد سخت‌گیرانه هستند و برای جداسازی اولیه آنها در کشت به انکوباسیون طولانی مدت (۲ تا ۶ هفته) نیاز دارند.

اعضاء جنس *بارتونلا* در انواع مختلفی از مخازن حیوانی وجود دارند و معمولاً برای آن‌ها بیماریزا نیستند. انتشار اغلب گونه‌های *بارتونلا* از حیوانات کلونیزه شده به انسان‌ها از طریق تماس مستقیم یا به وسیله حشرات ناقل (مثلا *بارتونلا باسیلی فورمیس* از طریق پشه خاکی (Sand Flies)، *بارتونلا کوئین تانا* از طریق شپش‌ها (Lice)، و *بارتونلا* هنسله از طریق کک‌ها (Fleas)) صورت می‌گیرد. بیشتر عفونت‌های *بارتونلا* بوسیله تب‌های راجعه (Recurrent Fever) و / یا زخم‌های آنژیوپرولیفراتیو (Angioproliferative lesions) (کیست‌های پر از خون (Blood–filled Cysts)) مشخص می‌شوند.

جدول ۱-۲۶. باسیل‌های گرم منفی متفرقه مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
بارتونلا (*Bartonella*)	پس از *Barton* به افتخار او به عنوان اولین کسی که بارتونلا باسیلی فورمیس را شناسایی کرد نامگذاری گردید.
بارتونلا باسیلی فورمیس (*B. bacilliformis*)	*bacillus* به معنی باسیل، *forma* به معنی شکل (باسیلی شکل).
بارتونلا هنسله (*B. henselae*)	*Hensel* به افتخار *D.M. Hensel* کسی که بر روی این ارگانیسم کار می‌کرد، نامگذاری گردید.
بارتونلا کوئین تانا (*B. quintana*)	*Quintana* به معنی پنجمین (اشاره به تب ۵ روزه دارد).
بوردتلا (*Bordetella*)	به افتخار *Jules Bordet* اولین کسی که ارگانیسم عامل پرتوسیس را جداسازی نمود، نامگذاری گردید.
بوردتلا پرتوسیس (*B.pertussis*)	*Per* یعنی بسیار یا شدید، *tusis* یعنی سرفه (سرفه شدید).
بوردتلا پارا پرتوسیس	*Para* یعنی شبیه (شبیه پرتوسیس).
بوردتلا برونشی سپتیکا (*B.bronchiseptica*)	*Bronchus* به معنی نای؛ *Septicus* به معنی سپتیک یا عفونی (نای عفونی).
بوردتلا هولسمی (*B. holmesii*)	به افتخار کاشف آن *Bary Holmes* نامگذاری گردید.
بروسلا (*Brucella*)	به افتخار *Sir David Bruce* (اولین کسی که اولین بار ارگانیسم عامل تب مواج را شناسایی نمود) نامگذاری گردید.
بروسلا آبورتوس (*B. abortus*)	*abortus* یعنی سقط یا سقط غیر عمدی جنین (این ارگانیسم عامل سقط در حیوانات عفونی است).
بروسلا ملی تنسیس (*B. melitensis*)	*melitensis* یعنی مربوط به جزیره مالت (جایی که اولین شیوع بروسلوز توسط *Bruce* شناسایی گردید.
بروسلا سوئیس (*B. suis*)	*suis* به معنی خوک (پاتوژن خوک).
بروسلاکنیس (*B.canis*)	*canis* به معنی سگ (پاتوژن سگ).
کاردیوباکتریوم هومینیس (*Cardiobacterium hominis*)	*cardia* به معنی قلب، *bakterion* به معنی باسیل کوچک، *hominis* به معنی انسان (اشاره به توانایی این باکتری در ایجاد اندوکاردیت در انسان دارد).
فرانسیسلا (*Francisella*)	به افتخار میکروبیولوژیست آمریکایی *Edward Francis* اولین کسی که تولارمی را شناسایی کرد نامگذاری گردید.
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه تولارنسیس (تیپ A) (*F.tularensis* subsp. *tularensis* [type A])	*tularensis* یعنی مربوط به شهر *Tulare* در کالیفرنیا (جایی که بیماری برای اولین بار شناسایی شد).
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه هولارکتیکا (تیپ B) (*F.tularensis* subsp. *holarctica* [type B])	*holos* یعنی تمام و کل، *arctos* یعنی مناطق شمالی (اشاره به انتشار باکتری در مناطق قطبی یا شمالی دارد).

جدول ۱–۲۶. باسیل‌های گرم منفی متفرقه مهم (ادامه)

فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه مدیا آسیاتیکا (*F.tularensis* subsp.*mediasiatica*)	*media* به معنی وسط و میانه، *asiatica* به معنی آسیایی (مربوط به خاورمیانه).
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه نوویسیدا (*F.tularensis* subsp.*novicida*)	*novus* به معنی جدید و نو، *cida* به معنی کشتن (کشنده جدید)
لژیونلا پنوموفیلا (*Legionella pneumophila*)	(*Legionella*) اولین بار طغیان در همایش نظامیان آمریکایی رخ داد، *Pneumon* به معنی ریه؛ *Phila* به معنی دوست داشتن؛ *Pneumophila* به معنی دوست دارنده ریه.
استرپتوس باسیلوس مونیلی فورمیس (*Streptobacillus moniliformis*)	*streptos* به معنی پیچیده یا خمیده، *bacillus* به معنی باسیل، *monile* به معنی گردنبند، *forma* به معنی شکل (باسیل‌های گردنبندی شکل و پیچیده اشاره به شکل پلی‌مورف باکتری دارد.

بارتونلا باسیلی فورمیس، عضو اصلی این جنس است و عامل بیماری کاریون (Carrion Disease) می‌باشد. این بیماری، یک باکتریمی همولیتیک حاد تشکیل شونده از تب‌ها و آنمی شدید (تب اورویا (Oroya Fever)) است که متعاقب آن یک فرم وازوپرولیفریتیو مزمن (وروگا پروآنا [Verruga Peruana]، زگیل پرووبان [Peruvian Wart]) ایجاد می‌شود. بیماری کاریون به نواحی اندمیک پشه خاکی فلبوتوموس (Phlebotomus) شامل کوه‌های آندس در پرو، اکوادور و کلمبیا محدود می‌شود. پس از گزش پشه خاکی آلوده، باکتری‌ها وارد خون شده، تکثیر یافته و به داخل اریتروسیت‌ها و سلولهای اندوتلیال نفوذ می‌کنند. این روند موجب افزایش شکنندگی سلول‌های آلوده و تسهیل پاکسازی آن‌ها توسط سیستم رتیکولواندوتلیال می‌شود که منجر به ایجاد آنمی حاد (Acute Anemia) می‌گردد. همچنین درد عضلانی، درد مفاصل و سردرد نیز شایع هستند. این مرحله از بیماری با توسعه ایمنی هومورال خاتمه می‌یابد. در مرحله مزمن بیماری کاریون، ندول‌های پوستی ۱ تا ۲ سانتی‌متر که اغلب پر از خون (آنژیوپرولیفراتیو) هستند در طی ۱ تا ۲ ماه ظاهر شده و ممکن است برای ماه‌ها تا سال‌ها باقی بمانند. ارتباط بین ضایعات پوستی وروگاپروآنا و تب اورویا بوسیله یک دانشجوی رشته پزشکی به نام کاریون (Carrion) نشان داده شد. او، خودش را با آسپیره‌هایی از ضایعات پوستی عفونی کرد و به علت تب اورویا فوت نمود. این عمل فداکارانه علمی او را ماندگار کرد و در عین حال نشان داد که این بیماری در صورت عدم درمان مرگ و میر بالایی دارد. بنابراین توصیه می‌شود که عفونت‌های بارتونلا باسیلی فورمیس باید با کلرامفنیکل یا سیپروفلوکساسین درمان شوند.

بارتونلا کوئین تانا (Bartonella quintana) در ابتلا به عنوان ارگانیسم ایجاد کننده تب خندق (Trench Fever) معرفی شد (تب ۵ روزه (5-day Fever) نیز نامیده می‌شود. این بیماری در طی جنگ جهانی اول شایع بود. عفونت می‌تواند از یک حالت بدون علامت تا بیماری شدید و تضعیف کننده، متغیر باشد. معمولاً بیماران دارای سردرد شدید، تب، ضعف، درد در استخوان‌های دراز (بخصوص درشت نی) هستند. تب می‌تواند در فواصل ۵ روزه عود کند، بنابراین بیماری به این نام مصطلح گردیده است. اگرچه تب خندق کشنده نیست، اما می‌تواند بسیار شدید باشد. هیچ مخزن حیوانی برای این بیماری شناسایی نشده است. بیماری می‌تواند از شخصی به شخص دیگر توسط مدفوع شپش بدن انسان (Human Body Louse) منتقل گردد.بارتونلا کوئین تانا همچنین در بیماران دچار نقص ایمنی، بویژه افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) با طیف وسیعی از بیماری‌ها شامل تب‌های راجعه همراه با باکتریمی (Recurrent Fever with Bacteremia) (مورد بالینی ۱–۲۶) و آنژیوماتوز باسیلی (Bacillary Angiomatosis) ارتباط دارد. باکتریمی بوسیله یک شروع آهسته از بی قراری، درد بدن، خستگی، کاهش وزن، سر درد، و تب‌های راجعه مشخص می‌شود. باکتریمی می‌تواند منجر به ایجاد اندوکاردیت و به طور شایعتر، بیماری پرولیفراتیو عروقی (آنژیوماتوز باسیلی) در جلد، بافت‌های زیر جلدی و یا استخوان گردد (شکل ۱–۲۶). ضایعات عروقی بصورت ندول‌های پر از خون و متعدد (شبیه وروگا پروآنا) مشاهده می‌شوند. همانند بیماری تب خندق، ناقل

کادر ۱-۲۶. خلاصه‌های بالینی

بارتونلا باسیلی فورمیس

بیماری کاریون: بیماری حاد تب‌داری است که منجر به آنمی شدید (تب اورویا) شده و در پی آن ندول‌های پوستی مزمن پر از خون (وروگا پرووآنا) ایجاد می‌شود.

بارتونلا کوئین تانا

تب خندق: بیماری توسط سردرد شدید، تب، ضعف و درد در استخوان‌های طویل مشخص می‌شود. تب هر ۵ روز یکبار عود می‌کند.

باکتریمی مزمن: بی‌حالی، درد عضلانی، خستگی، کاهش وزن، سردردها و تب‌های راجعه در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی.

اندوکاردیت تحت حاد: عفونت خفیف اما پیشرونده در اندوکاردیوم است.

آنژیوماتوز باسیلی: بیماری پرولیفراتیو عروقی که در بیماران دچار نقص ایمنی ایجاد می‌شود و پوست، بافت‌های زیرپوستی و استخوان‌ها را درگیر می‌نماید.

بارتونلا هنسله

آنژیوماتوز باسیلی: همانند آنژیوماتوز باسیلی بارتونلاکوئین تانا است، به جز اینکه این باکتری عمدتاً پوست، غدد لنفاوی، یا کبد و طحال را گرفتار می‌نماید.

اندوکاردیت تحت حاد: همانند اندوکاردیت تحت حاد بارتونلا کوئین تانا است.

بیماری خراش گربه: لنفادنوپاتی موضعی و مزمن که در اثر خراش گربه ایجاد می‌شود.

بوردتلا پرتوسیس

پرتوسیس: دوره کمون آن ۷ تا ۱۰ روزه است. بیماری به وسیله فاز کاتارال (شبیه سرماخوردگی) مشخص می‌شود و به سمت فاز پاروکسیسمال (سرفه‌های مکرر به دنبال سرفه تنفسی) پیشرفت می‌نمایند و سپس فاز نقاهت (از بین رفتن حمله‌ها و عوارض ثانویه) رخ می‌دهد.

بوردتلا پاراپرتوسیس: حالت خفیفی از سیاه سرفه را ایجاد می‌نماید.

بوردتلا برونشی سپتیکا: غالبا باعث ایجاد بیماری تنفسی در حیوانات می‌شود اما می‌تواند باعث ایجاد برونکوپنومونی در انسان گردد.

بوردتلا هولسمی: عامل غیر شایع سپسیس است.

بروسلا

بروسلوزیس: علایم اولیه غیر اختصاصی شامل بیقراری، لرز، تعرق، خستگی، درد عضلانی، کاهش وزن، درد مفاصل و تب است که این علایم می‌توانند متناوب باشند (تب مواج) و می‌توانند به سمت درگیری سیستمیک (دستگاه گوارشی، استخوان‌ها یا مفاصل، مجرای تنفسی، سایر اندام‌ها) پیشرفت نماید.

بروسلا ملی تنسیس: بیماری حاد و شدید با عوارض زیاد ایجاد می‌کند.

بروسلا آبورتوس: بیماری خفیف با عوارض چرکی ایجاد می‌کند.

بروسلا سوئیس: بیماری مزمن، مخرب و چرکی ایجاد می‌کند.

بروسلا کنیس: بیماری خفیف با عوارض چرکی ایجاد می‌کند.

کاردیوباکتریوم هومینیس

اندوکاردیت تحت حاد: همانند اندوکاردیت تحت حاد بارتونلا کوئین تانا است.

فرانسیسلا تولارنسیس

تولارمی اولسروگلاندولار: پاپول دردناک در مکان تلقیح ارگانیسم ایجادشده و به زخم تبدیل می‌شود.

تولارمی اوکولوگلاندولار: به دنبال تلقیح ارگانیسم در چشم (مانند مالیدن چشم با انگشتان آلوده) کونژنکتیویت و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای ایجاد می‌شود.

تولارمی پنومونی: بلافاصله بعد از مواجهه با آئروسل‌های آلوده، پنومونی همراه با علائم سپسیس ایجاد می‌شود. مرگ و میر بالایی دارد مگر اینکه تشخیص و درمان سریعا انجام گیرد.

لژیونلا پنوموفیلا

تب پونتیاک: بیماری تب‌دار خود محدود شونده است که همراه با لرز، دردهای عضلانی، کسالت و سردرد می‌باشد اما شواهدی از پنومونی وجود ندارد.

بیماری لژیونر: پنومونی شدید همراه با شروع حاد تب، لرز، سرفه غیر پروداکتیو و سردرد است که به سمت سفت‌شدگی چندلوبی ریه‌ها و نقص چندارگانی پیشرفت می‌کند.

استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس

بیماری گازگرفتگی موش: تب نامنظم، سردرد، لرز، درد عضلات و درد مفاصل که با گازگرفتگی جوندگان ارتباط دارد. گلودرد و استفراغ در اثر تماس با باکتری موجود در آب یا غذای آلوده ایجاد می‌شوند.

مورد بالینی ۱-۲۶. تب و باکتریمی ناشی از بارتونلا

Slater و همکارانش، اولین عفونت بارتونلا هنسله را در یک فرد مبتلا به HIV توصیف کردند. یک مرد ۲۶ ساله که مبتلا به عفونت پیشرفته HIV بود، علایمی شامل تب بالا، لرز، تعریق و کاهش وزن را نشان می‌داد. کشت خون بعد از ۲ روز انکوباسیون منفی بود. علیرغم یک پاسخ ابتدایی به درمان با آنتی بیوتیک خوراکی، تب‌ها بعد از ۲ هفته بازگشت نمودند. بیمار دچار پان سیتوپنی بود و سطح آنزیم‌های کبدی او افزایش یافته بود. در توموگرافی، هپاتومگالی (بزرگی کبد) تنها ناهنجاری بود که تشخیص داده شد. همه تست‌های تشخیصی منفی بودند تا زمانی که بعد از بیش ۲ هفته انکوباسیون، باسیل‌های گرم منفی از کشت خون جداسازی گردید. در مطالعات بعدی مشخص شد که این ارگانیسم، یک باکتری جدید بوده و آن را بارتونلا هنسله نامیدند. فرد بیمار با اریترومایسین خوراکی درمان شد و علیرغم تب‌های عود یابنده، در نهایت کشت باکتری منفی شد. این بررسی، حساسیت بیماران مبتلا به HIV را به بارتونلا و شروع آهسته و موذیانه و دوره طولانی مدت بیماری را نشان می‌دهد.

این بیماری‌ها، شپش بدن (Human Body Louse) انسان است و بیماری غالبا محدود به افراد بی خانمان، یعنی افرادی که بهداشت شخصی آن‌ها زیر استاندارد است، می‌باشد. عمدتاً از اریترومایسین خوراکی، داکسی‌سایکلین یا



شکل ۱-۲۶. ضایعات جلدی آنژیوماتوز باسیلی ناشی از *بارتونلا هنسله*.

آزیترومایسین برای درمان عفونت‌های *بارتونلا کوئین تانا* استفاده می‌شود.

بارتونلا هنسله (*Bartonella henselae*) نیز عامل آنژیوماتوز باسیلی است، با این وجود، این بیماری عمدتاً پوست، غدد لنفاوی، کبد (پلیوزیس کبدی (Peliosis Hepatis)) یا طحال (پلیوزیس طحالی (Splenic Peloisis)) را درگیر می‌کند. دلایل این اختلاف در گرایش بافتی، ناشناخته است. همانند *بارتونلا کوئین تانا*، *بارتونلا هنسله* نیز می‌توانند باعث اندوکاردیت تحت حاد شود. مخازن بارتونلا هنسله، گربه‌ها و کک‌های آن‌ها می‌باشند. باکتری‌ها بصورت بدون علامت در اوروفارنکس گربه سانان حمل می‌شوند و قادر هستند باعث باکتریمی گذرا، بویژه در گربه‌های جوان یا شکاری گردند. همچنین بارتونلا هنسله عامل بیماری دیگری بنام بیماری خراش گربه است که در اثر تماس با گربه‌ها (مثلا چنگ زدن‌ها، گاز گرفتگی‌ها، و تماس با مدفوع کک‌های گربه) ایجاد می‌شود. معمولاً بیماری خراش گربه (Cat-scratch Disease)، یک عفونت خوش خیم در کودکان است که بوسیله آدنوپاتی موضعی مزمن (Chronic Regional Adenopathy) غدد لنفاوی منتهی به محل تماس، مشخص می‌شود. اگر چه اغلب عفونت‌ها خود محدود شونده هستند ولی انتشار عفونت به کبد، طحال، چشم و یا سیستم عصبی مرکزی نیز می‌تواند رخ دهد. باکتری‌ها ممکن است در بافت‌های غده لنفاوی مشاهده شوند، با این وجود، کشت آن‌ها عملاً همواره منفی است. تشخیص قطعی بر اساس علایم اختصاصی بیماری و شواهد سرولوژیک عفونت اخیر انجام می‌شود. کشت باکتری مفید نمی‌باشد زیرا به علت واکنش ایمنی سلولی قوی در بیماران با ایمنی کامل، ارگانیسم‌های اندکی در بافت‌ها وجود دارند. برخلاف آن، *بارتونلا هنسله* را می‌توان از نمونه خون مبتلایان به اختلال ایمنی که دارای باکتریمی مزمن هستند، جداسازی نمود، برای این منظور نیاز است نمونه‌های کشت داده شده را به مدت ۴ هفته یا بیشتر انکوبه کرد (شکل ۲-۲۶).

اگرچه ارزش درمانی بیماری خراش گربه با آنتی‌بیوتیک‌ها بحث برانگیز است، اما در صورت استفاده از درمان، آزیترومایسین (Azithromycin) توصیه می‌شود. آزیترومایسین، داکسی‌سایکلین و یا اریترومایسین خوراکی

برای درمان سایر عفونت‌های *بارتونلا هنسله* به کار می‌روند. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز، سفالوسپورین‌های نسل اول و کلیندامایسین به نظر نمی‌رسند در شرایط آزمایشگاه بر علیه *بارتونلا* فعال باشند. در سال‌های اخیر، بروز عفونت‌های بارتونلا در مبتلایان به HIV کاهش یافته است، زیرا این بیماران جهت پیشگیری از عفونت‌های *مایکوباکتریوم آویوم* به طور روتین با آزیترومایسین یا کلاریترومایسین درمان می‌شوند.

بوردتلا

بوردتلا یک کوکوباسیل گرم منفی، هوازی اجباری (Strictly Aerobic) و فوق العاده کوچک (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۱ میکرومتر طول) است. در حال حاضر هشت گونه شناسایی شده است که چهار گونه آن مسئول ایجاد بیماری در انسان می‌باشند (کادر ۱-۲۶ را ببینید): بوردتلا پرتوسیس (Bordetella pertussis)، عامل مسئول پرتوسیس یا سرفه حمله‌ای، بوردتلا پاراپرتوسیس (Bordetella parapertussis) مسئول شکل ملایم‌تر پرتوسیس، بوردتلا برونشی سپتیکا (Bordetella bronchiseptica) مسئول بیماری تنفسی در سگ‌ها، خوک‌ها، حیوانات آزمایشگاهی و گاهی بیماری تنفسی در انسان، و بوردتلا هولمسی (Bordetella holmesii) عامل ناشایع سپسیس (Sepsis) است. گونه‌های بوردتلا بر اساس خصوصیات رشد، فعالیت بیوشیمیایی، و ویژگی‌های آنتی ژنیک از یکدیگر افتراق داده می‌شوند. علیرغم تفاوت‌های فنوتیپیک، مطالعات ژنتیکی نشان دادند که چهار گونه پاتوژن برای انسان، شدیدا به هم نزدیک بوده یا گونه‌های مشابهی هستند که تنها در بیان ژن‌های بیماریزایی (Virulence Genes) تفاوت دارند.

عفونت با *بوردتلا پرتوسیس* و ایجاد سرفه حمله‌ای نیاز به تماس با ارگانیسم، اتصال باکتریایی به سلول‌های اپیتلیال مژکدار مجرای تنفسی، تکثیر باکتری‌ها و ایجاد آسیب موضعی در بافت، و سمیت سیستمیک دارد. اتصال ارگانیسم‌ها به سلول‌های اپیتلیال مژکدار به واسطه ادهسین‌های پروتئینی صورت می‌گیرد. پرتاکتین (Pertactin) و هماگلوتینین رشته‌ای (Filamentous Hemagglutinin) و فیمبریه. پروتئین‌های مشابهی در *بوردتلا پاراپرتوزیس* و بوردتلا برونشی سپتیکا نیز یافت شده است. آسیب بافتی موضعی توسط توکسین درمونکروتیک [Dermonecrotic Toxin] (ایجاد ایسکمی موضعی در مدل موش می‌کند) و سایتوکسین تراکئال [Tracheal Cytotxin] (سبب مهار حرکت مژه‌ها می‌شود، تخریب مکانیسم‌های پاک‌سازی نرمال در درخت تنفسی منجر به سرفه خاص بیماری پرتوزیس می‌گردد) ایجاد می‌گردد. سمیت سیستمیک عمدتاً توسط توکسین پرتوزیس [Pertussis Toxin] ایجاد می‌شود. این توکسین پروتئینی که فعالیت آدنیلات سیکلاز را کنترل می‌نماید غیرفعال می‌کند و منجر به افزایش سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) و به دنبال آن افزایش ترشحات تنفسی و تولید مخاط می‌شود که از خصوصیات مرحله پاروگزیمال (حمله‌ای) سیاه سرفه است.



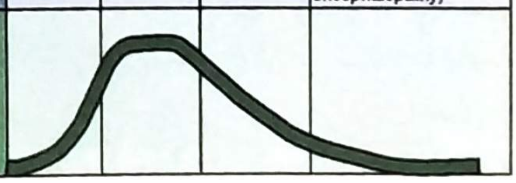
شکل ۲-۲۶. رشد بارتونلا هنسله روی پلیت‌های بلاد آگار. به مورفولوژی‌های تیپیک کلونی توجه نمایند.

پرتوسیس بیماری انسان است و هیچ مخزن حیوانی یا محیطی برای آن شناخته نشده است. اگرچه بروز سیاه سرفه و نیز صدمات و مرگ ناشی از آن، پس از معرفی واکسن در سال ۱۹۴۹ به طور چشمگیری کاهش یافت ولی این بیماری هنوز بصورت اندمیک در سراسر جهان وجود داشته و تخمین زده می‌شود این باکتری هر سال سبب ۲۴ میلیون عفونت و ۱۶۰۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۱۴ بویژه در بچه‌های واکسن نزده، گردد. بروز بیماری گزارش شده در ایالات متحده آمریکا ۱۸۹۷۵ مورد در سال ۲۰۱۷ بود که نشان از کاهش ۴۲ درصدی از سال ۲۰۱۴ دارد. به لحاظ تاریخی، سیاه سرفه یک بیماری مختص اطفال بوده ولی امروزه بخش

مورد بالینی ۲-۲۶. طغیان سیاه سرفه در کارکنان مرکز بهداشت

Pascual و همکارانش، طغیانی از پرتوسیس (سیاه سرفه) را در بین کودکان بیمارستان گزارش کردند. مورد شاخص این شیوع، یک پرستار بیهوشی بود که سرفه‌های شدیدی داشت و به دنبال حمله‌ها (پاروکسیسم)، فرد دچار استفراغ، آپنیک متوالی و از دست دادن هوشیاری گشت. نمونه‌های تنفسی کارکنان بخش جراحی، بیماران در معرض و اعضاء خانواده شان توسط کشت، واکنش زنجیره پلی‌مراز و تست‌های سرولوژی تحت بررسی قرار گرفت. ۲۰ نفر از کارکنان مرکز بهداشت (۲۳ درصد) و هیچ یک از ۱۴۶ بیمار علایم بالینی پرتوسیس را داشتند. فقدان بیماری در این بیماران به دلیل استفاده آن‌ها از ماسک، رعایت اقدامات پیشگیرانه از سرفه و تماس‌های محدود صورت به صورت می‌باشد. این طغیان، حساسیت بالغین را نسبت به عفونت و نیز ماهیت بسیار عفونی بوردتلا پرتوسیس تأکید می‌کند.

عمده‌ای از عفونت‌ها در نوجوانان و بالغین مشاهده می‌شود (مورد بالینی ۲-۲۶). تشخیص فرم‌های ملایم‌تر بیماری در کودکان بزرگتر و بالغین و نیز بهبود آزمایشات تشخیصی، مطمئنا به افزایش بیماری گزارش شده کمک می‌کنند. عفونت به دنبال استنشاق آئروسل‌های عفونی، و اتصال و تکثیر باکتری در سطح سلول‌های اپیتلیال مژکدار ایجاد می‌شود. پس از یک دوره کمون ۷ تا ۱۰ روزه، تظاهرات کلاسیک سیاه سرفه به سمت سه مرحله پیشروی می‌نماید (شکل ۳-۲۶). اولین مرحله، مرحله زکامی (Catarrhal Stage) است و شبیه سرماخوردگی معمولی بوده و علایم آن شامل آبریزش بینی، عطسه، بی حالی، بی اشتهایی

	Incubation	Catarrhal	Paroxysmal	Convalescent
Duration	7-10 days	1-2 weeks	2-4 weeks	3-4 weeks (or longer)
Symptoms	None	Rhinorrhea, malaise, fever, sneezing, anorexia	Repetitive cough with whoops, vomiting, leukocytosis	Diminished paroxysmal cough, development of secondary complications (pneumonia, seizures, encephalopathy)
Bacterial culture				

شکل ۳-۲۶. عوارض بالینی بیماری بوردتلا پرتوسیس.

و تب خفیف می‌باشد. به علت اینکه، بیشترین میزان باکتری در طی این مرحله از بیماری است و از سویی عامل بیماری هنوز شناسایی نشده است، بیماران در فاز کاتارال، بیشترین خطر انتقال عفونت را از طریق تماس‌های خود با افراد دیگر دارند. بعد از ۱ تا ۲ هفته، مرحله حمله‌ای (Paroxysmal Stage) شروع می‌شود. در طی این زمان، سلول‌های مژکدار اپیتلیال از مجرای تنفسی ریزش یافته و جدا می‌شوند و عمل پاکسازی مخاط با اختلال مواجه می‌گردد. این مرحله از بیماری بوسیله حمله‌های سرفه‌های کلاسیک با صدای بلند مشخص می‌شود (یعنی یک سری از سرفه‌های متوالی که با یک صدای بلند تنفسی دنبال می‌شود). تولید مخاط در مجرای تنفسی شایع بوده و تا حدودی مسئول ایجاد انسداد تنفسی است. حملات بصورت تکراری بوده که با ضعف و استفراغ پایان می‌یابد. همچنین در طی این دوره، یک لنفوسیتوز مشخص وجود دارد. بیماران مبتلا در طول اوج بیماری ممکن است بیش از ۴۰ تا ۵۰ حمله را تجربه کنند. بعد از ۲ تا ۴ هفته، بیماری وارد مرحله نقاهت (Convalescent Stage) می‌شود. در این زمان، تعداد و شدت حملات کاهش یافته ولی ممکن است عوارض ثانویه ایجاد گردد. امروزه مشخص شده این علایم کلاسیک سیاه سرفه ممکن است در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی یا در بالغین مشاهده نشوند. چنین بیمارانی ممکن است سابقه‌ای از یک سیاه سرفه پایدار و مزمن بدون صدای بلند (Whoop) یا استفراغ را داشته باشند. به علت اینکه این تظاهرات غیر قابل تشخیص است، تست‌های تشخیصی مناسب جهت تشخیص بوردتلا و همچنین دیگر باکتری‌های پاتوژن در مجرای تنفسی (برای مثال، *مایکوپلاسما پنومونیه*، *کلامیدوفیلا پنومونیه* و *لژیونلا پنوموفیلا*) و پاتوژن‌های ویروسی تنفسی، باید انجام گیرد.

تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های *بوردتلا پرتوزیس* در سال‌های اخیر تغییر پیدا کرده است. بوردتلا پرتوسیس شدیدا به خشکی حساس بوده و اگر در طی جمع‌آوری و انتقال نمونه به آزمایشگاه مراقب نباشیم، باکتری زنده نخواهد ماند. اگرچه گونه‌های *بوردتلا* دارای نیازهای تغذیه‌ای ساده‌ای هستند اما برخی گونه‌ها به مواد سمی و متابولیت‌های موجود در محیط‌های آزمایشگاهی معمول بسیار حساس می‌باشند. این گونه‌ها (به ویژه *بوردتلا پرتوزیس*) نیاز به محیط‌های حاوی مکمل‌هایی

نظیر شارکول، نشاسته، خون یا آلبومین دارند که این مواد سمی را جذب می‌کنند. گونه‌های سخت رشدتر به آهستگی در کشت رشد می‌کنند و همه نیاز به محیط‌هایی دارند که به صورت تازه تهیه شده باشند. حتی تحت شرایط ایده‌آل جداسازی بوردتلا پرتوزیس در کشت مشکل است به این دلیل تعدادی آزمایش‌های تکثیر اسیدنوکلئیک که انواعی از ژن‌ها را هدف قرار می‌دهند به وجود آمده‌اند. ویژگی‌های اجرایی این آزمایش‌ها (مثلاً حساسیت و اختصاصیت) بالاتر از روش میکروسکوپی و کشت است. تفسیر نتایج تست‌های سرولوژی مشکل است زیرا تکنیک‌های میکروسکوپی و کشت که این تست‌ها به وسیله آنها ارزیابی شده‌اند استانداردهای نسبتاً غیر حساسی می‌باشند. تست‌های سنجش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA) برای شناسایی آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه توکسین پرتوزیس، هماگلوتنین رشته‌ای، پرتاکتین و فیمبریه به وجود آمده‌اند.

درمان سیاه سرفه به طور عمده حمایتی بوده و نیاز به نظارت و مراقبت پرستار در طی مراحل پاروکسیسمال و نقاهت بیماری دارد. آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند دوره بالینی را بهبود دهند و عفونت‌زایی را بویژه در طی مراحل اولیه بیماری کاهش دهند، اما دوره نقاهت عمدتا به سرعت و درجه بازسازی سلول‌های اپیتلیال مژکدار بستگی دارد. ماکرولیدها (یعنی اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین) در ریشه‌کنی ارگانیسم‌ها موثر هستند، اما به دلیل اینکه بیماری در طی اوج سرایت خود تشخیص داده نمی‌شود، این اثر ارزش کمی دارد. آزیترومایسین و کلاریترومایسین معمولاً بخوبی تحمل شده و ماکرولیدهای ارجح می‌باشند. تری متوپریم - سولفامتوکسازول یا فلوروکینولون‌ها می‌توانند در بیمارانی که قادر به تحمل ماکرولیدها نمی‌باشند، استفاده شوند. پروفیلاکسی ضدمیکروبی پس از تماس با آزیترومایسین برای افراد در خطر بالای بیماری شدید استفاده می‌شود به شرطی که درمان در طی ۲۱ روز از تماس با بیمار علامت‌دار، تجویز شود.

دو نوع واکسن فاقد سلول [Acellular Vaccines] (یکی برای بچه‌ها، یکی برای بالغین) تجویز شونده همراه با واکسن‌های مورد استفاده برای کزاز و دیفتری هم‌اکنون در ایالات متحده آمریکا مجوز گرفته‌اند. هر دو واکسن حاوی توکسین پرتوسیس غیر فعال شده، هماگلوتینین رشته‌ای و پرتاکتین می‌باشند. واکسن کودکان در سنین ۲، ۴، ۶ و ۱۵ تا ۱۸ ماهگی به کودکان تجویز می‌شود و پنجمین دوز از واکسن بین سنین ۴ تا ۶ سالگی تجویز می‌گردد. توصیه‌های اخیر برای واکسیناسیون بالغین، استفاده از واکسن در سن ۱۱ یا ۱۲ سالگی و سپس مجددا بین سنین ۱۹ و ۶۵ سالگی برای بالغین می‌باشد. به علت اینکه سیاه سرفه در افراد حساس بسیار مسری است و نیز از آنجایی که عفونت تشخیص داده نشده در اعضاء خانواده یک بیمار علامت دار، می‌تواند همچنان سبب بقاء بیماری در جامعه شود، از اینرو آزیترومایسین (Azitromycin) جهت پیشگیری دارویی استفاده می‌گردد.

سایر گونه‌های بوردتلا

بوردتلا پاراپرتوسیس مسئول ایجاد ۱۰ تا ۲۰ درصد از موارد ملایم سیاه سرفه است که سالیانه در آمریکا رخ می‌دهد. *بوردتلا برونشی سپتیکا* عمدتاً باعث ایجاد بیماری تنفسی در حیوانات می‌شود اما با کلونیزاسیون مجرای تنفسی و بیماری تنفسی انسان نیز ارتباط دارد. محققان در مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری در آتلانتا، جورجیا گزارش دادند که *بوردتلا هولمسی* عمدتا با سپتی سمی (Septicemia) مرتبط است.

بروسلا

بررسی مولکولی جنس *بروسلا* نشان می‌دهد که ارتباط نزدیکی بین سویه‌ها وجود دارد و در یک جنس واحد قرار دارند، با این وجود، جنس به ۱۲ گونه تقسیم‌بندی شده است که ۴ گونه آن عمدتاً با بیماری انسان ارتباط دارند: بروسلا آبورتوس، بروسلا ملی تنسیس، بروسلا سوئیس و بروسلا کنیس (کادر ۱-۲۶ را ببینید). اسامی تعدادی از بیماری‌های ناشی از اعضای این جنس بر پایه نام میکروبیولوژیست‌های کاشف آن‌ها که ارگانیسم‌ها را جداسازی و شرح داده‌اند [مثلاً آقای دیوید بروس (بروسلوزیس (Brucellosis))، برنارد بنگ (بیماری بنگ (Bang Disease))] و یا از طریق علایم بالینی آن‌ها (تب مواج (Undulant Fever)) و یا با توجه به مناطقی

که در آنجا شیوع پیدا کرده‌اند (مثلا تب مالت (Malta Fever)، تب متناوب مدیترانه‌ای (Mediterranean remittent Fever)، تب صخره گیبرالتار (Rock Fever of Gibraltar)، تب استان کنستانتینوپل (County Fever of Constantinople)، تب کریت (Fever of Crete)) مشخص می‌گردند. با این حال متداول‌ترین واژه مورد استفاده بروسلوز (Brucellosis) است.

بروسلاها کوکوباسیل‌های گرم منفی کوچک (۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۶ تا ۱/۵ میکرومتر طول)، غیر متحرک (Nonmotile)، و فاقد کپسول (Nonencapsulated) می‌باشد. این ارگانیسم بر روی محیط کشت به آرامی رشد می‌کند (یک هفته یا بیشتر) و معمولاً به محیط‌های کشت پیچیده نیاز دارد. هوازی مطلق (Strictly Aerobic) است و برخی سویه‌ها نیازمند دی اکسید کربن برای رشد می‌باشند و کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمی‌کنند.

کلونی‌ها بر اساس آنتی ژن O (O Antigen) لیپوپلی‌ساکارید دیواره سلولی (LPS) می‌توانند هم به صورت صاف (شفاف و یکنواخت) و هم به صورت خشن (کدر، گرانولار و یا چسبنده) مشاهده شوند. آنتی سرم بر علیه یک فرم (مثلاً فرم صاف) نمی‌تواند با فرم دیگر (فرم خشن) واکنش متقاطع نشان دهد.

بروسلا هیچ اگزوتوکسین (Exotoxin) قابل شناسایی را تولید نمی‌کند و اندوتوکسین آن نسبت به اندوتوکسین دیگر باسیل‌های گرم منفی سمیت کمتری دارد. تغییر سویه‌های صاف به مرفولوژی خشن با کاهش قابل توجه بیماریزایی مرتبط است، بنابراین زنجیره O از LPS صاف یک شاخص با اهمیت در بیماریزایی می‌باشد. همچنین، *بروسلا* انگل داخل سلولی سیستم رتیکولواندوتلیال (metsyS Reticuloendothelial) است. بعد از تماس اولیه، ارگانیسم‌ها بوسیله ماکروفاژها و منوسیت‌ها فاگوسیت می‌شوند. باکتری‌های فاگوسیت شده به طحال، کبد، مغز استخوان، غدد لنفاوی و کلیه‌ها حمل می‌شوند. باکتری‌ها پروتئین‌هایی ترشح می‌کند که تشکیل گرانولوما (Granuloma) را در این ارگان‌ها القاء می‌کند و در بیماران با بیماری پیشرفته تغییرات مخرب در این بافت‌ها و سایر بافت‌ها روی می‌دهد.

عفونت‌های بروسلا انتشار جهانی (Worldwide) دارد و بیماری اندمیک اغلب در آمریکای لاتین، آفریقا، حوزه مدیترانه، خاورمیانه و غرب آسیا شایع است. سالانه بیش از ۵۰۰ هزار مورد بیماری ثبت شده از سراسر جهان گزارش می‌شود. برخلاف آن، بروز بیماری در ایالات متحده بسیار کمتر است (در سال ۲۰۱۷، ۱۴۰ مورد عفونت گزارش شد). در ایالات متحده بالاترین تعداد بیماری از کالیفرنیا و تگزاس گزارش می‌شود و اغلب این عفونت‌ها در ساکنین مکزیک و یا بازدیدکنندگان از این کشور روی می‌دهد. همچنین کارکنان آزمایشگاه در خطر کسب عفونت از طریق تماس مستقیم یا استنشاق ارگانیسم هستند. در ایالات متحده بیماری گاوها، گوسفندان، خوک‌ها و بزها از طریق حذف حیوانات آلوده و واکسیناسیون حیوانات سالم به طور موثر ریشه کن شده است.

بروسلوز در انسان‌ها می‌تواند از طریق تماس مستقیم با ارگانیسم (مثلاً تماس در آزمایشگاه)، خوردن (مثلا مصرف محصولات غذایی آلوده)، یا استنشاق کسب شود. نگرانی عمده در مورد *بروسلا*، در ارتباط با توانایی استفاده از بروسلا به عنوان یک سلاح بیولوژیک (Biologic Weapon) است که در این حالت کسب عفونت احتمالا از طریق استنشاق ارگانیسم می‌باشد.

بروسلا موجب بیماری ملایم یا فاقد علامت در میزبان طبیعی خود می‌شود: بروسلا آبورتوس در گاو و گاومیش آمریکایی؛ بروسلا ملی تنسیس در بز و گوسفند؛ بروسلا سوئیس در خوک، گوزن اروپایی و گوزن کانادایی؛ بروسلا کنیس در سگ‌ها، روباه‌ها و کایوت‌ها ایجاد عفونت می‌نماید. بروسلا تمایل ویژه‌ای برای ایجاد عفونت در ارگان‌های غنی از اریتریتول (Erythritol) دارد. بسیاری از سویه‌های *بروسلا* ترجیح می‌دهند بجای گلوکز، قند اریتریتول را متابولیزه کنند. بافت‌های حیوانات (اما نه انسان) شامل پستان، رحم، جفت، و اپیدیدیم غنی از اریتریتول می‌باشند. ارگانیسم‌ها در مخازن غیر انسانی در این اندام‌ها جایگزین شده و می‌توانند منجر به نازایی، سقط جنین و ایجاد حالت ناقلیت بدون علامت برای تمام عمر، شوند. بروسلا به میزان زیاد در شیر، ادرار، و ترشحات زایمان وارد می‌شود. بیماری انسانی در ایالات متحده غالبا

مورد بالینی ۳-۲۶. بروسلوز

Lee و Fung، یک زن ۳۴ ساله را توصیف کردند که توسط بروسلا ملی تنسیس دچار بروسلوز شده بود. زن علایمی شامل تب، بی قراری و سردردهای راجعه را نشان می‌داد که بعد از لمس کردن جفت بز در چین عفونت ایجاد شده بود. بعد از انکوباسیون طولانی، کشت خون از نظر وجود بروسلا ملی تنسیس مثبت شد. این زن به مدت ۶ هفته با داکسی سایکلین و ریفامپین درمان شد و جواب موفقیت آمیزی به درمان با این داروها نشان داد. این مورد بالینی، یک توصیف کلاسیک از تماس با بافت‌های آلوده حاوی میزان بالایی از اریتریتول، وجود سردردها و تب‌های راجعه و نیز پاسخ درمانی مناسب به ترکیبی از داکسی سایکلین و ریفامپین می‌باشد.

توسط بروسلا ملی تنسیس ایجاد شده و عمدتاً ناشی از مصرف شیر آلوده غیر پاستوریزه و دیگر محصولات لبنی (Dairy Products) می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

طیف بیماری بروسلوز (کادر ۱-۲۶) به ارگانیسم آلوده کننده بستگی دارد. *بروسلا آبورتوس* و *بروسلا کنیس* تمایل دارند بیماری ملایم با عوارض چرکی نادر ایجاد کنند. برخلاف آن *بروسلا سوئیس* موجب تشکیل ضایعات مخرب می‌گردد و دارای دوره طولانی مدت است. *بروسلا ملی* تنسیس نیز باعث بیماری شدید همراه با بروز بالای عوارض جدی می‌شود، زیرا ارگانیسم‌ها می‌توانند در سلول‌های فاگوسیتیک به میزان بالایی تکثیر پیدا کنند.

تقریباً در نیمی از بیماران مبتلا به بروسلا، بیماری حاد ایجاد می‌شود، و علایم اولیه معمولاً ۱ تا ۳ هفته بعد از تماس ظاهر می‌شوند. علایم اولیه غیر اختصاصی بوده و شامل بی قراری، لرز، تعریق، خستگی، ضعف، میالژی، کاهش وزن، آرترالژی، و سرفه خشک می‌باشد. تقریبا همه بیماران تب دارند و می‌تواند در بیماران درمان نشده بصورت تب متناوب باشد بنابراین به عنوان تب مواج (Undulant Fever) نامیده می‌شود (مورد بالینی ۳-۲۶). بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته دارای علایم مجرای گوارشی، ضایعات استئولیتیک یا افوزیون مفصلی، علایم تنفسی و به میزان کمتر تظاهرات جلدی، عصبی یا قلبی عروقی هستند. همچنین عفونت‌های مزمن می‌توانند در بیمارانی که به صورت ناقص درمان شده‌اند، ایجاد گردند که علایم در ظرف ۳ تا ۶ ماه بعد از درمان ناپیوسته آنتی‌بیوتیکی، ایجاد می‌شوند. عود بیماری مرتبط با کانون عفونت‌های (مثلا در استخوان، طحال، کبد) باقی‌مانده است و با ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی ارتباطی ندارد.

جهت تشخیص آزمایشگاهی بروسلوز باید چندین نمونه خون برای کشت و تست سرولوژی جمع‌آوری شود. همچنین کشت‌های مغز استخوان و بافت عفونی می‌توانند مفید باشند. اگر به بروسلوز مشکوک بودیم باید از ایمن بودن نحوه انتقال نمونه اطمینان داشته باشیم و نیز آزمایشگاه را از نظر وجود احتمالی بروسلا مطلع سازیم. بروسلا در هنگام استفاده از تکنیک‌های مرسوم به آسانی رنگ می‌گیرد، اما تشخیص آن‌ها در نمونه‌های بالینی به علت جایگاه داخل سلولی باکتری و اندازه کوچک آنها مشکل می‌باشد. ارگانیسم‌ها در کشت به آهستگی رشد می‌کنند، نیاز به بلادآگار غنی‌شده و انکوباسیون طولانی‌مدت (۳ روز یا بیشتر) است. کشت‌های خون قبل از اینکه منفی در نظر گرفته شوند باید برای ۲ هفته انکوبه شوند. تشخیص اولیه بروسلا بر اساس مشاهده میکروسکوپی، شکل کلونی، واکنش‌های اکسیداز (Oxidase) و اوره‌آز (Urease) مثبت، و واکنش با آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌باشد. همچنین شناسایی در سطح جنس، با استفاده از تعیین توالی ژن 16S اسید ریبونوکلئیک ریبوزمی (rRNA) امکان پذیر می‌باشد. برسلوز تحت بالینی و بسیاری از موارد بروسلوز حاد و مزمن بوسیله تشخیص پاسخ آنتی بادی اختصاصی در فرد آلوده تشخیص داده می‌شوند. عملاً در تمام بیماران، آنتی بادی‌ها قابل شناسایی هستند و می‌توانند برای ماه‌ها یا سال‌ها پایدار بمانند، بنابراین برای تشخیص قطعی بیماری اخیر از طریق سرولوژی، نیاز به افزایش قابل ملاحظه در تیتر آنتی‌بادی می‌باشد. تشخیص احتمالی بیماری از طریق افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتر آنتی بادی یا یک تیتر واحد بیشتر یا مساوی ۱:۱۶۰ است.

تتراسایکلین‌ها (ترجیحاً داکسی سایکلین) معمولاً بر علیه اغلب سویه‌های بروسلا فعال هستند. با این حال چون این یک داروی باکتریواستاتیک است بعد از پاسخ موفقیت‌آمیز اولیه، عود بیماری مشاهده می‌شود. سازمان بهداشت جهانی اخیراً توصیه کرده از ترکیب

داکسی‌سایکلین (Doxycycline) و ریفامپین (Rifampin) توأماً استفاده شود. تتراسایکلین‌ها برای جنین‌ها و کودکان کم سن و سال سمی هستند بنابراین در زنان باردار و کودکان کمتر از ۸ سال باید بجای داکسی‌سایکلین از تری متوپریم – سولفامتوکسازول استفاده شود. برای اینکه درمان موفقیت آمیز باشد باید برای ۶ هفته یا بیشتر ادامه پیدا کند. فلوروکینولون‌ها، ماکرولیدها، پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها غیر موثرند یا فعالیت غیر قابل پیش بینی دارند. عود بیماری در اثر درمان ناقص و نه به دلیل ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی روی می‌دهد.

در ایالات متحده آمریکا کنترل بروسلوز انسانی از طریق کنترل بیماری در حیوانات اهلی امکان پذیر است. این امر نیازمند تشخیص سیستماتیک (بوسیله تست‌های سرولوژیک) و حذف گله‌های آلوده و واکسیناسیون حیوان (در حال حاضر با سویه خشن از *بروسلا آبورتوس* سویه RB51 (*B. abortus* strain RB51) انجام می‌شود) می‌باشد. اجتناب از مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه، رعایت روش‌های مناسب از نظر ایمنی در آزمایشگاه‌های بالینی و پوشیدن لباس‌های محافظ بوسیله کارگران کشتارگاه از روش‌های پیشگیری از بروسلوز می‌باشند. از واکسن‌های زنده ضعیف شده *بروسلا آبورتوس* و *بروسلا ملی تنسیس* به طور موفقیت آمیزی در پیشگیری از ایجاد عفونت در گله‌های حیوانی استفاده شده است. علیه *بروسلا کنیس* و *بروسلا سوئیس* واکسنی تهیه نشده است و از آنجایی که واکسن‌های موجود باعث ایجاد بیماری علامتدار در انسان می‌شوند نمی‌توان از آن‌ها استفاده نمود. فقدان یک واکسن موثر انسانی، نگران کننده است زیرا *بروسلا* می‌تواند به عنوان یک عامل بیوتروریسم مورد استفاده قرار گیرد.

کاردیوباکتریوم

کاردیوباکتریوم هومینیس (Cardiobacterium hominis) به علت تمایل این باکتری به ایجاد اندوکاردیت (Endocarditis) در انسان‌ها، به این نام نامیده شده است (کادر ۱-۲۶ را ببینید). این باکتری‌ها، باسیل‌های گرم منفی یا گرم متغیر (Gram-Variable)، غیرمتحرک (Nonmotile)، بی‌هوازی اختیاری، و مشخصاً پلی‌مورف و کوچک (۱ میکرومتر عرض و ۱ تا ۲ میکرومتر طول) هستند. این باکتری‌ها، تخمیرکننده، اکسیداز مثبت (Oxidase Positive) و کاتالاز منفی (Catalase Negative) می‌باشند. *کاردیوباکتریوم هومینیس* در مجرای تنفسی فوقانی اغلب افراد سالم وجود دارد.

اندوکاردیت، مهمترین بیماری انسانی است که توسط *کاردیوباکتریوم هومینیس* و گونه مرتبط یعنی *کاردیوباکتریوم والواروم* (*Cardiobacterum valvarum*) ایجاد می‌شود (مورد بالینی ۴-۲۶). بسیاری از عفونت‌ها بعلت بیماریزایی اندک ارگانیسم و رشد آهسته در آزمایشگاه، گزارش نشده یا تشخیص داده نمی‌شوند. بیشتر بیماران مبتلا به اندوکاردیت ناشی از *کاردیوباکتریوم هومینیس* قبل از توسعه علایم بالینی، دارای بیماری قلبی زمینه‌ای بوده یا سابقه بیماری دهانی و یا عمل جراحی دندان داشته‌اند. ارگانیسم‌ها قادرند از اوروفارنکس وارد خون شده و به بافت آسیب دیده قلب متصل شوند و سپس به آرامی تکثیر یابند. دوره بیماری موذیانه و تحت حاد است و معمولاً بیماران علایم بالینی (خستگی، بی قراری، تب درجه پایین) را برای

مورد بالینی ۴-۲۶. اندوکاردیت ناشی از کاردیوباکتریوم

Hoover و همکارانش، اولین بیمار آلوده به کاردیوباکتریوم وآلواروم (گونه جدید کاردیوباکتریوم) را توصیف کردند. فرد بیمار یک مرد ۴۶ ساله بود که در طول یک دوره یک ماهه دچار بی‌اشتهایی و خستگی شده بود. علایم بالینی، دو هفته بعد از کشیدن دندان ایجاد گشت. آزمایشات جسمانی وی از نظر وجود خستگی، ادم انتهای تحتانی و مورمور قلبی قابل توجه بود. در رادیوگرافی سینه، افوزیون دو طرفه جنبی آشکار گردید. همه کشت‌های خونی جمع‌آوری شده در طول یک دوره ۲۴ ساعته برای باسیل‌های پلی مورف گرم منفی مثبت بود و متعاقبا به عنوان کاردیوباکتریوم وآلواروم تعیین هویت گردید. کنترل وضعیت بیمار از طریق جایگزینی دریچه آئورت با یک دریچه مصنوعی و نیز ۴ هفته درمان با سفتریاکسیون صورت گرفت. پیشگیری درمانی بیماری، بهبودی کامل فرد بیمار شد. این بررسی، تحت حاد بودن اندوکاردیت کاردیوباکتریوم و عموما نتیجه موفقیت آمیز درمانی نسبت به آن را آشکار ساخت. این بیماری از این نظر منحصر به فرد است که بیمار سابقه‌ای از بیماری قلبی را نداشت.

ماه‌ها قبل از انجام مراقبت پزشکی نشان می‌دهند. عوارض نادر بوده و بهبودی کامل پس از درمان آنتی بیوتیکی مناسب، شایع می‌باشد.

جداسازی *کاردیوباکتریوم هومینیس* از کشت‌های خون، تشخیص اندوکاردیت را تائید می‌کند. ارگانیسم در محیط کشت به آهستگی رشد می‌یابد و جهت مشاهده رشد به ۱ هفته یا بیشتر زمان نیاز است. این باکتری در محیط‌های کشت براث بصورت توده‌های مجزا به نظر می‌رسد که به راحتی می‌تواند از چشم پنهان بماند. ارگانیسم جهت رشد در محیط‌های حاوی آگار نیازمند دی‌اکسیدکربن افزایش یافته و رطوبت می‌باشد، کلونی‌های نوک‌سوزنی (Pinpoint colonies) و کوچک (به اندازه ۱ میلی متر) پس از ۲ روز انکوباسیون بر روی محیط بلاد آگار و شکلات آگار ظاهر می‌شوند. این ارگانیسم بر روی محیط مک کانکی آگار یا سایر محیط‌های انتخابی که معمولا برای جداسازی باسیل‌های گرم منفی استفاده می‌شوند، رشد نمی‌کند. *کاردیوباکتریوم هومینیس* را می‌توان به سادگی بر اساس خصوصیات رشد، مرفولوژی میکروسکوپی، و واکنش در تست‌های بیوشیمیایی شناسایی نمود.

کاردیوباکتریوم هومینیس به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها حساس بوده و اغلب عفونت‌ها بوسیله پنی‌سیلین یا آمپی سیلین به مدت ۲ تا ۶ هفته به طور موفقیت آمیزی درمان می‌شوند، اگرچه سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین گزارش شده اند. اندوکاردیت *کاردیوباکتریوم هومینیس* در افراد دارای بیماری قلبی زمینه ای، توسط رعایت بهداشت دهانی مناسب و استفاده از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در هنگام جراحی دندان، قابل پیشگیری می‌باشد. پنی‌سیلین با فعالیت طولانی، جهت پیشگیری موثر است. اریترومایسین (Erythromycin) نباید استفاده شود، زیرا *کاردیوباکتریوم هومینیس* معمولاً به آن مقاوم است.

فرانسیسلا

فرانسیسلا پاتوژن زئونوز (Zoonotic Pathogen) مهمی است که می‌تواند باعث ایجاد بیماری انسانی با اهمیت شود. مهمترین پاتوژن انسان در جنس فرانسیسلا، فرانسیسلا تولارنسیس می‌باشد که عامل ایجاد تولارمی



شکل ۴-۲۶. رنگ آمیزی گرم فرانسیسلا تولارنسیس جداسازی شده از محیط کشت. به کوکو باسیل‌های بسیار کوچک شبیه نقطه (dotlike coccobacilli) توجه کنید.

(Tularemia) (همچنین بیماری تب گلاندولار (Glandular Fever)، تب خرگوش (Rabbit Fever)، تب کنه (Tick Fever)، تب مگس گوزن (Deer Fly Fever) نامیده می‌شود) در انسان‌ها و حیوانات است (کادر ۱-۲۹ را ببینید). فرانسیسلا تولارنسیس بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی به سه زیر گونه تقسیم می‌شود. زیرگونه تولارنسیس (تیپ A) (Subspecies *tularensis* (type A)) و زیرگونه هولارکتیکا (تیپ B) (subspecies *holarctica* (type B)) مهمترین زیر گونه‌ها می‌باشند، در حالیکه *فرانسیسلا تولارنسیس* زیر گونه مدیاسیاتیکا (*F. tularensis* subsp. *mediasiatica*) به ندرت با بیماری انسان مرتبط است. *فرانسیسلا فیلومیراگیا* (*F.philomiragia*) و *فرانسیسلا نوویسیدا* (*F.novicida*) پاتوژن‌های فرصت‌طلب غیرشایع می‌باشند که تمایل ویژه‌ای به بیماران دچار نقص سیستم ایمنی (بیماری گرانولوماتوز مزمن (Chronic Granulomatous Disease)، بیماری‌های میلوپرولیفراتیو (Myeloproliferative Diseases)) دارند.

فرانسیسلا تولارنسیس یک کوکوباسیل گرم منفی و بسیار کوچک است (۰/۲ میکرومتر عرض و ۰/۲ تا ۰/۷ میکرومتر طول) و به طور ضعیف رنگ آمیزی می‌شود (شکل ۴-۲۶). ارگانیسم غیر متحرک (Nonmotile) بوده و کپسول لیپیدی (Lipid Capsule) نازک و نیازهای رشد سخت‌گیرانه‌ای دارد (یعنی اغلب سویه‌ها جهت رشد به سیستئین (Cysteine) نیاز دارند). فرانسیسلا هوازی مطلق (Strictly Aerobic) بوده و جهت اینکه رشد باکتری در محیط کشت قابل تشخیص باشد، به ۳ روز یا بیشتر زمان نیاز است.

فرانسیسلا تولارنسیس یک پاتوژن درون سلولی است که می‌تواند برای مدت در درون ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های اندوتلیال تکثیر پیدا کند. ارگانیسم از طریق ترشح پروتئین‌هایی که سبب تسهیل فرار باکتری از فاگوزوم و به دنبال آن تکثیر در سیتوزول ماکروفاژ می‌گردند، از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم (Phagosome–lysosome Fusion) جلوگیری کند. سویه‌های بیماریزا دارای یک کپسول غنی از پلی ساکارید (Polysaccharide-rich Capsule) ضد فاگوسیتی هستند و از دست دادن کپسول با کاهش بیماریزایی آن‌ها ارتباط دارد. کپسول باعث محافظت باکتری از کشته شدن به واسطه کمپلمان در طی فاز باکتریمی بیماری می‌گردد. شبیه اغلب باسیل‌های گرم منفی، این ارگانیسم نیز، اندوتوکسین دارد، اما فعالیت اندوتوکسین باکتری نسبت به اندوتوکسین موجود در سایر باسیل‌های گرم منفی به طور قابل توجهی کمتر فعال است.

وجود پاسخ ایمنی ذاتی قوی به همراه تولید اینترفرون گاما (IFN-γ) و فاکتور نکروز دهنده توموری (TNF) جهت کنترل تکثیر باکتری در ماکروفاژها در طی مرحله اولیه بیماری با اهمیت است. ایمنی اختصاصی سلول T برای فعال شدن ماکروفاژها جهت مرگ داخل سلولی در طی مراحل تاخیری بیماری ضروری می‌باشد. ایمنی با واسطه سلول B برای از بین بردن این پاتوژن داخل سلولی اهمیت کمتری دارد.

فرانسیسلا تولارنسیس زیر گونه *تولارنسیس* (تیپ A) محدود به آمریکای شمالی بوده، درحالیکه، زیر گونه هولارکتیکا (تیپ B) در سراسر نیم کره شمالی اندمیک است. سویه‌های تیپ A به تیپ A غربی (type A-west) که در مناطق خشک کوه‌های راکی تا کوه‌های سیرانوادا غالب است و تیپ A شرقی (type A-west) که عمدتاً در ایالات جنوب غربی آرکانزاس، میسوری، اکلاهوما و سواحل آتلانتیک وجود دارد، تقسیم‌بندی می‌گردند. سویه‌های تیپ B در طول آبراهه‌های اصلی مانند بالای رودخانه میسی سی پی و در مناطق پر باران مانند شمال غربی پاسیفیک بروز می‌کنند. انتشار این سویه‌ها با اهمیت است، زیرا هر بیماری خصوصیات اپیدمیولوژیک متمایزی دارد و دوره بیماری بالینی هر کدام نیز به طور قابل توجهی متفاوت می‌باشد.

انتشار جغرافیایی سویه‌های تیپ A غربی، تیپ A شرقی و تیپ B بوسیله انتشار مخازن و ناقلین طبیعی *فرانسیسلا تولارنسیس* مشخص می‌شوند. بیش از ۲۰۰ گونه از پستانداران، همچنین پرندگان و بندپایان مکنده خون، به طور طبیعی با *فرانسیسلا تولارنسیس* عفونی می‌گردند. عفونت‌های تیپ A عمدتاً در ارتباط با مواجهه با پستانداران جونده کوچک (Lagomorphs) (خرگوش‌ها، خرگوش‌های صحرایی) و گربه‌ها می‌باشند، اما عفونت‌های تیپ B مرتبط با جوندگان و گربه‌ها، ولی نه پستانداران جونده کوچک، است (مورد بالینی ۵-۲۹). اغلب عفونت‌های تیپ A، نسبت به تیپ B، بوسیله بندپایان گزنده (مانند کنه‌های سخت [گونه‌های ایکسودس، *درماسنتور* و *آمبلیوما*]، مگس‌های گوزن) ایجاد می‌گردد. انتشار سویه‌های تیپ A شرقی از ایالت‌های جنوب شرقی به ایالت‌های سواحل آتلانتیک زمانی رخ داد که خرگوش‌های آلوده از ایالت‌های مرکزی به باشگاه‌های شکار سواحل شرقی در سال‌های ۱۹۳۰ و ۱۹۲۰ وارد شدند. عفونت‌های تیپ A شرقی در مقایسه با عفونت‌های تیپ A غربی عمدتاً با بیماری منتشره مرتبط بوده و میزان مرگ و میر بالاتری دارند، دوره بیماری ایجاد شده توسط سویه‌های تیپ B ، متوسط می‌باشد.

شیوع گزارش شده بیماری پایین است. در سال ۲۰۱۷، ۲۳۹ مورد از بیماری در ایالات متحده آمریکا گزارش شد، با این وجود، میزان واقعی عفونت احتمالا بیشتر می‌باشد زیرا تولارمی غالبا تشخیص داده نمی‌شود و تائید بیماری توسط تست‌های آزمایشگاهی مشکل است. بیشتر عفونت‌ها در طی تابستان (زمانیکه برخورد با کنه‌های آلوده حداکثر است) و در زمستان (زمانیکه شکارچیان در تماس با خرگوش‌های آلوده قرار می‌گیرند) روی می‌دهد. بروز بیماری هنگامی به طور چشمگیری بالا می‌رود که به دنبال یک زمستان نسبتا گرم، یک تابستان مرطوب از راه برسد و موجب تکثیر جمعیت کنه‌ها شود. شکارچیان، کارکنان آزمایشگاه، کسانی که با کنه‌ها یا دیگر بندپایان گزنده تماس دارند، بیشترین خطر ابتلا به عفونت را دارند. در نواحی که ارگانیسم اندمیک است، گفته می‌شود اگر یک خرگوش آنقدر آهسته حرکت کرد که شکارچی قادر به شلیک به آن و شکار آن باشد یا بوسیله حیوان دست آموز دیگری گرفته شود، آن خرگوش احتمالاً آلوده است (مورد بالینی ۵-۲۶).

مورد بالینی ۵-۲۶. تولارمی مرتبط با گربه

Capellan و Fong، یک مرد ۶۳ ساله را توصیف کردند که بعد از گزش گربه دچار تولارمی اولسروگلاندولار همراه با پنومونی شده بود. ۵ روز بعد از گزش، در انگشت شست درد و تورم موضعی ایجاد شد. پنی‌سیلین خوراکی تجویز شد، اما شرایط بیمار با ایجاد درد شدید موضعی، تورم و اریتم در مکان زخم و علایم سیستمیک (تب، بیقراری و استفراغ) بدتر گشت. جراحی و برش زخم انجام شد اما هیچ آبسه‌ای وجود نداشت. در کشت زخم، رشد ضعیفی از استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی مشاهده گردید. پنی‌سیلین‌های داخل وریدی تجویز شدند اما وضعیت بیمار با ایجاد لنفادنوپاتی زیر بغل و علایم تنفسی رو به وخامت بود. رادیوگرافی سینه ترشحات پنومونیک را در لوب‌های راست میانی و تحتانی آشکار ساخت. تغییر درمان بیمار با کلیندامایسین و جنتامایسین باعث قطع شدن تب و بهبود شرایط بالینی بیمار شد. بعد از ۳ روز انکوباسیون، کلونی‌های ریزی در کشت زخم اولیه مشاهده شد. در رنگ آمیزی گرم، کوکوباسیل‌های گرم منفی که به طور ضعیفی رنگ گرفته بودند، قابل مشاهده بود. این ارگانیسم به آزمایشگاه رفرانس محلی انتقال یافت و در آنجا به عنوان *فرانسیسلا تولارنسیس* تعیین هویت گشت. با گرفتن تاریخچه کاملی از بیمار مشخص شد که گربه فرد بیمار، در بیرون زندگی می‌کرده و از جوندگان وحشی تغذیه می‌نموده است. این مورد بالینی، تشخیص مشکل تولارمی و عدم پاسخ دهی تولارمی نسبت به پنی‌سیلین‌ها را نشان می‌دهد.

بیماری ایجاد شده بوسیله *فرانسیسلا تولارنسیس* بر پایه علایم بالینی به چندین فرم تقسیم می‌شود: اولسروگلاندولار (Ulceroglandular) (زخم جلدی و تورم غدد لنفاوی)، اکولوگلاندولار (Oculoglandular) (درگیری چشم و تورم غدد لنفاوی گردن)، گلاندولار (Glandular) (عمدتاً تورم غدد لنفاوی با هیچ علامت موضعی دیگر)، تیفوئیدال (Typhoidal) (علایم سیستمیک سپسیس)، پنومونیک (Pneumonic) (علایم ریوی)، و بیماری اوروفارنژیال (Oropharyngeal) و گوارشی (Gastrointestinal) که بعد از خوردن فرانسیسلا تولارنسیس ایجاد می‌شوند. همچنین این اشکال بالینی ممکن است علایم متغیری را نیز نشان دهند (مثلا تولارمی پنومونیک معمولاً دارای علایم سیستمیک سپسیس می‌باشد).

تولارمی اولسروگلاندولار (Ulceroglandular Tularemia) شایع‌ترین تظاهر بالینی است. ابتدا در محل گزش کنه یا تلقیح مستقیم ارگانیسم در پوست (مثلاً به صورت اتفاقی در آزمایشگاه)، یک زخم پوستی همراه با پاپول دردناک ایجاد می‌شود. سپس پاپول، اولسره شده و مرکز آن نکروتیک گشته و حاشیه‌های آن برآمده می‌شود. همچنین لنفادنوپاتی موضعی و باکتریمی بصورت تیپیک وجود دارد (اگرچه ممکن است اثبات باکتریمی مشکل باشد).

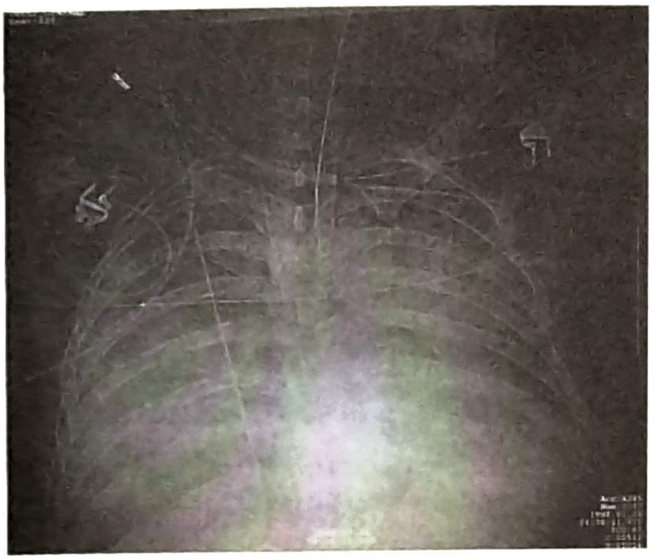
تولارمی اوکولوگلاندولار (Oculoglandular Tularemia) (شکل ۵-۲۶) یک شکل خاص از بیماری است که در نتیجه آلودگی مستقیم چشم ایجاد می‌شود. ارگانیسم می‌تواند بوسیله انگشتان آلوده یا از طریق تماس با آب یا آئروسل‌ها، وارد چشم شود. بیماران مبتلا دارای کونژنکتیویت دردناک و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای هستند.

تولارمی پنومونیک (Pneumonic Tularemia) (شکل ۶-۲۶) ناشی از استنشاق آئروسل‌های عفونی بوده و میزان عوارض و مرگ و میر آن بالاست مگر اینکه ارگانیسم سریعاً از محیطهای کشت خون جدا شده و تشخیص داده شود (معمولاً تشخیص باکتری در کشت‌های تنفسی مشکل می‌باشد). همچنین نگرانی‌هایی در خصوص استفاده از *فرانسیسلا تولارنسیس* به عنوان یک سلاح بیولوژیک (Biologic Weapon) وجود دارد. به عنوان مثال، تولید آئروسل عفونی محتمل‌ترین راه پراکندگی آن خواهد بود.

جمع‌آوری و آماده سازی نمونه‌ها برای جداسازی *فرانسیسلا تولارنسیس* هم برای پزشکان و هم برای کارکنان آزمایشگاه بسیار خطرناک است. ارگانیسم به لطف اندازه کوچک خود می‌تواند از طریق پوست سالم و غشاهای مخاطی در حین جمع‌آوری نمونه، نفوذ کرده و یا اینکه می‌تواند در صورت تولید آئروسل‌ها (Aerosols) استنشاق شود (این مساله نگرانی عمده در حین آماده سازی نمونه‌ها در آزمایشگاه است). اگرچه تولارمی نادر است اما عفونت‌های اکتسابی از آزمایشگاه به طور ناباورانه‌ای شایع می‌باشند. در حین جمع‌آوری نمونه (مثلا آسپیراسیون یک زخم یا غده لنفاوی) باید دستکش پوشید، و همه کارهای آزمایشگاهی (هم فرآوری‌های اولیه و هم تست‌های تشخیصی) باید در زیر هود Biohazard انجام شود.



شکل ۵-۲۶. بیمار مبتلا به تولارمی اوکولوگلاندولار (به تورم کنار گوش توجه کنید).



شکل ۶-۲۶. رادیوگرافی سینه بیمار مبتلا به پنومونی تولارمی.

شناسایی *فرانسیسلا تولارنسیس* در آسپیره‌های زخم‌ها و غدد آلوده رنگ آمیزی با گرم تقریبا همیشه ناموفق است، زیرا ارگانیسم بسیار کوچک بوده و به صورت ضعیف رنگ می‌گیرد (شکل ۴-۲۶ را ببینید). تست‌های مبتنی بر تکثیر اسیدنوکلئیک (NAATS) عمدتاً محدود به آزمایشگاه‌های تحقیقاتی می‌باشند. *فرانسیسلا تولارنسیس* را نمی‌توان به طور قابل اعتماد از محیط‌های معمول آزمایشگاهی جداسازی نمود زیرا این ارگانیسم نیازمند مواد دارای سولفیدریل [Sulfhydryl- containing Substances] (مانند سیستئین [Cysteine]) برای رشد می‌باشد. به هر حال، *فرانسیسلا تولارنسیس* می‌تواند بر روی محیط‌های غنی شده با سیستئین شکلات آگار یا عصاره مخمر شارکول بافری شده (BCYE) آگار (Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE) agar) که در اغلب آزمایشگاه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، رشد کند. با این وجود، اگر به عفونت ناشی از *فرانسیسلا تولارنسیس* مظنون بودیم باید آزمایشگاه را مطلع نماییم زیرا این باکتری به کندی رشد می‌کند و اگر کشت برای مدت طولانی انکوبه نشود ممکن است از نظر دور بماند. علاوه بر این، به علت اینکه این ارگانیسم بسیار عفونی است، تست‌های میکروبیولوژیک نیازمند مراقبت‌های ویژه می‌باشند. معمولاً کشت‌های خون برای این ارگانیسم منفی بوده، مگر اینکه کشت‌ها برای یک هفته یا بیشتر انکوبه شوند. کشت‌های نمونه‌های تنفسی در صورتی مثبت خواهند بود که محیط‌های انتخابی مناسب جهت سرکوب رشد باکتری‌های سریع‌الرشد مجرای تنفسی فوقانی استفاده گردند. همچنین فرانسیسلا تولارنسیس در محیط انتخابی *لژیونلا* (مانند BCYE آگار) قادر به رشد می‌باشد. کشت آسپیره‌های غدد لنفاوی یا تخلیه سینوس‌ها اگر کشت‌ها برای مدت ۳ روز یا بیشتر انکوبه شوند، معمولا مثبت خواهند بود.

شناسایی اولیه *فرانسیسلا تولارنسیس* بر پایه رشد آهسته کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک است. همچنین رشد بر روی شکلات آگار و عدم رشد بر روی بلاد آگار (بلاد آگار غنی نشده با سیستئین) مفید می‌باشد. تشخیص این باکتری بوسیله نشان دادن واکنش باکتری با آنتی سرم اختصاصی (یعنی آگلوتیناسیون ارگانیسم با آنتی‌بادی‌های ایجاد شده بر علیه *فرانسیسلا*) تائید می‌شود.

تولارمی در اغلب بیماران بوسیله مشاهده افزایش ۴ برابر یا بیشتر تیتر آنتی بادی در طول بیماری یا یک تیتر واحد ۱:۱۶۰یا بیشتر تشخیص داده می‌شود. به هر حال آنتی بادی‌ها (شامل IgG، IgM و IgA) می‌توانند برای سال‌های زیادی پایدار بمانند و افتراق بین بیماری جدید و گذشته را با مشکل روبرو می‌سازند.

جنتامایسین (Gentamicin) به عنوان داروی انتخابی (Choice) در نظر گرفته می‌شود. داکسی سایکلین و

سیپروفلوکساسین می‌توانند جهت درمان عفونت‌های خفیف مورد استفاده قرار گیرند. سویه‌های *فرانسیسلا تولارنسیس* بتالاکتاماز (β-lactamase) تولید کرده و منجر به غیر فعال شدن پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها می‌شوند. میزان مرگ و میر در صورت درمان سریع کمتر از ۱درصد است اما این میزان در بیماران درمان نشده بویژه افرادی که با سویه‌های تیپ A شرقی آلوده شده‌اند، بسیار بیشتر می‌باشد.

جهت جلوگیری از عفونت، افراد باید از تماس با ناقلین و مخازن عفونت (مانند خرگوش‌ها، کنه‌ها و حشرات گزنده) دوری کنند اما این اغلب مشکل می‌باشد. حداقل، مردم نباید با خرگوش‌های به ظاهر مریض تماس داشته باشند و هنگام پوست کندن و پاره کردن شکم حیوانات باید دستکش بپوشند. به علت اینکه ارگانیسم در مدفوع بندپا (نه در بزاقش) وجود دارد، کنه باید قبل از اینکه عفونت را منتقل کند برای یک مدت طولانی تغذیه کند. بنابراین حذف سریع کنه می‌تواند از عفونت جلوگیری نماید. استفاده از لباس‌های محافظ و مواد دفع‌کننده حشرات خطر مواجهه با باکتری را کاهش می‌دهد. افراد در خطر بالای تماس با باکتری (مثلاً تماس با یک آئروسل عفونی) باید با آنتی‌بیوتیک‌های پیشگیری کننده درمان شوند. علاقه در جهت تولید واکسن زنده ضعیف شده (Live Attenuated Vaccine) به دلیل ترس از تماس با باکتری‌ها به عنوان یک عامل بیوتروریسم، افزایش یافته است. با این وجود، در حال حاضر واکسن موثر در دسترس نیست. واکسن‌های غیر فعال شده موجب تحریک ایمنی سلولی محافظت کننده نمی‌شوند.

لژیونلا

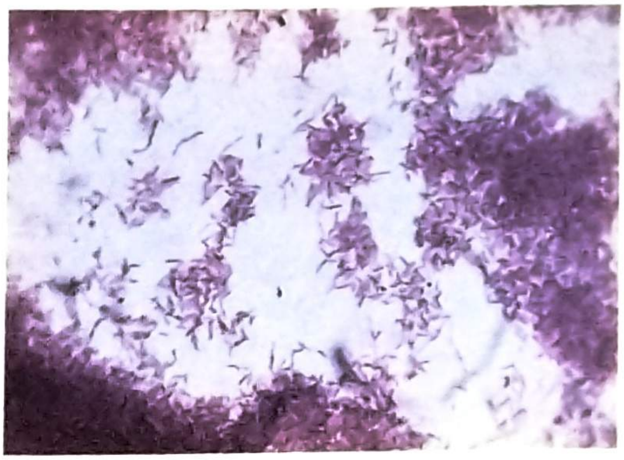
در تابستان سال ۱۹۷۶، طغیان یک پنومونی شدید که باعث ایجاد مرگ تعداد زیادی از اعضای همایش لژیون در فیلادلفیای آمریکا شد، توجه عموم را به خود جلب کرد. پس از ماه‌ها تحقیقات گسترده، یک باسیل گرم منفی از قبل ناشناخته جدا شد. مطالعات بعدی این ارگانیسم را مشاهده کردند و تحت عنوان لژیونلا پنوموفیلا نامگذاری گردید که عامل عفونت‌های متعدد اپیدمیک و اسپورادیک می‌باشد. لژیونلا به علت رنگ آمیزی ضعیف با رنگ آمیزی‌های موجود و نیز عدم رشد در محیط‌های شایع آزمایشگاهی، تا قبل از این زمان شناسایی نشده بود. علیرغم مشکلات اولیه در جداسازی لژیونلا پنوموفیلا، امروزه مشخص شده است که این باکتری بصورت ساپروفیت آبزی (Aquatic Saprophyte) در همه جا وجود دارد.

مهمترین عضو خانواده لژیونلاسیه، لژیونلا است که ۶۱ گونه و ۳ زیرگونه دارد. تقریبا نیمی از این گونه‌ها در بیماری انسان دخیل بوده و گونه‌های دیگر لژیونلا در منابع محیطی وجود دارند. لژیونلا پنوموفیلا عامل ۹۰ درصد از همه عفونت‌ها بوده و سروتیپ‌های ۱ و ۶ (Serotypes 1 and 6) شایع‌ترین عوامل جداسازی شده هستند.

اعضای جنس لژیونلا باسیل‌های گرم منفی، پلئومورف و باریک با اندازه ۰/۳ تا ۰/۹ میکرومتر عرض و ۲ میکرومتر طول هستند. این باکتری‌ها در بافت به طور مشخص بصورت کوکوباسیل‌های کوتاه مشاهده می‌شوند اما روی محیط‌های مصنوعی بصورت بسیار پلئومورف (تا ۲۰ میکرومتر طول) هستند (شکل ۷-۲۶). لژیونلا در نمونه‌های بالینی با معرف‌های معمول رنگ آمیزی نمی‌شود، اما در بافت‌های رنگ‌آمیزی شده رنگ آمیزی دیترل سیلور (Dieterle Silver Stain) قابل مشاهده می‌باشد.

لژیونلاها هوازی اجباری (Obligatively Aerobic) بوده و از لحاظ تغذیه‌ای سخت رشد می‌باشند. آنها جهت جداسازی اولیه نیازمند محیط غنی شده با ال-سیستئین (L-cysteine) هستند و رشد آنها توسط آهن افزایش می‌یابد. رشد این باکتری‌ها در محیط‌های غنی شده و عدم رشد آن‌ها بر روی محیط بلاد آگار معمولی، به عنوان اساس تشخیص اولیه نمونه‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. باکتری‌ها جهت کسب آهن از سلول‌های میزبان خود یا در محیط‌های کشت (آزمایشگاه) دارای روش‌های متعدد و پیشرفته‌ای است و از دست دادن این توانایی با از دست دادن بیماریزایی ارتباط دارد. ارگانیسم‌ها، انرژی را از متابولیسم اسیدهای آمینه، نه کربوهیدرات‌ها، کسب می‌کنند.

بیماری مجرای تنفسی در افراد حساس، از طریق استنشاق آئروسل‌های عفونی گونه‌های *لژیونلا* ایجاد



شکل ۷-۲۶. رنگ آمیزی گرم *لژیونلا پنوموفیلا* رشد یافته بر روی محیط BCYE آگار. به اشکال پلی مورف مشخصه *لژیونلا* دقت کنید.

می‌گردد. لژیونلاها، باکتری‌های داخل سلولی اختیاری (Facultative Intracellular) هستند که در آمیب‌های آزادزی (Free-living Amoebae) و نیز در ماکروفاژهای آلوئلی، مونوسیت‌ها و سلول‌های اپیتلیال آلوئلی میزبان‌های آلوده تکثیر می‌یابند. این توانایی در عفونی کردن و تکثیر در ماکروفاژها برای بیماریزایی حیاتی است. سیکل تکثیری با اتصال کمپلمان به یک پروتئین پورین غشاء خارجی و رسوب جزء C3b کمپلمان بر روی سطح باکتریایی شروع می‌شود. باکتری به رسپتورهای CR3 کمپلمان روی فاگوسیت‌های تک هسته ای متصل شده و سپس از طریق اندوسیتوز به داخل سلول نفوذ می‌نماید. باکتری‌ها در داخل سلول در معرض سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل سمی قرار نمی‌گیرند و در نتیجه کشته نمی‌شوند، زیرا از ادغام فاگولیزوزوم جلوگیری می‌کنند. مشخصه عفونت‌های ناشی از لژیونلا، آزادسازی کموکین‌ها و سایتوکین‌ها از ماکروفاژهای عفونی است که موجب تحریک پاسخ التهابی شدید می‌گردد. ارگانیسم‌ها در واکوئل‌های داخل سلولی خود تکثیر یافته و آنزیم‌های پروتئولیتیک (فسفاتاز (Phosphatase)، لیپاز (Lipase) و نوکلئاز (Nuclease) تولید می‌کنند که سرانجام، وقتی واکوئل پاره می‌گردد، باعث مرگ سلول میزبان می‌شوند. ایمنی نسبت به بیماری عمدتا وابسته به ایمنی سلولی است و ایمنی هومورال نقش کمی را بازی می‌کند. باکتری‌ها کشته نمی‌شوند مگر اینکه سلول‌های T کمکی (سلول‌های TH1) حساس شده ماکروفاژهای آلوده به باکتری را فعال کنند. تولید اینترفرون گاما برای حذف ارگانیسم‌های *لژیونلا* حیاتی است.

لژیونلاها، دارای انتشار جهانی هستند و معمولاً در منابع آب طبیعی مانند دریاچه‌ها و نهرها، همچنین برج‌های خنک کننده تهویه هوا، و کندانسورها و سیستم‌های آب (دوش‌ها، لوله‌های آب داغ) حضور دارند. عفونت‌های انسانی عمدتاً در ارتباط با مواجهه با آئروسل‌های عفونی (مانند برج‌های خنک کننده تهویه هوا، چشمه‌های آبگرم، سرهای دوش، رطوبت سازها) می‌باشد. ارگانیسم‌ها می‌توانند به مدت طولانی در محیط‌های مرطوب و دماهای نسبتا بالا و در حضور ضد عفونی کننده‌هایی مانند کلرین (Chlorine)، زنده بمانند. یک دلیل برای این بقا این است که لژیونلاها می‌توانند آمیب‌های (Amoebae) آبزی را آلوده کرده و در این محیط محافظت شده تکثیر پیدا کنند (شبیه تکثیرشان در ماکروفاژهای انسانی). همچنین باکتری‌ها در بیوفیلم‌های (Biofilms) ایجاد شده در لوله‌های سیستم‌های آبی، زنده می‌مانند.

بروز عفونت‌های ناشی از گونه‌های لژیونلا ناشناخته است زیرا تأیید بیماری با مشکل روبرو می‌باشد. از سال ۲۰۰۰ میزان موارد گزارش شده بیماری بصورت پایدار در حال افزایش است ۷۵۰۰ مورد در سال ۲۰۱۶ گزارش شد. به هر حال، مراکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) تخمین می‌زند که سالیانه در آمریکا ۱۸۰۰۰ هزار مورد از بیماری لژیونر روی می‌دهد. همچنین مطالعات سرولوژیک نشان داد که میزان قابل توجهی از افراد نسبت به این گروه از ارگانیسم‌ها ایمنی کسب نموده‌اند. بنابراین منطقی است که نتیجه گیری شود، تماس با ارگانیسم و کسب ایمنی بعد از یک عفونت بدون علامت، شایع است.

اگرچه طغیان‌های اسپورادیک بیماری در تمام طول سال اتفاق می‌افتد ولی اکثر اپیدمی‌های عفونت در اواخر تابستان و پاییز روی می‌دهد، زیرا ارگانیسم در طی ماه‌های گرم در منابع آب تکثیر می‌یابد. بیش از ۹۰ درصد عفونت‌های ثبت شده در آمریکا، در افراد ۴۰ ساله یا مسن‌تر ایجاد گشته و احتمالاً بدین دلیل است که در این افراد ایمنی سلولی کاهش یافته و عملکرد ریوی دچار اختلال می‌شود. بخش عمده‌ای از موارد گزارش شده، از

بیمارستان‌ها کسب می‌شوند زیرا اغلب بیماران با خطر بالا در آنجا هستند. انتشار شخص به شخص یا وجود مخزن حیوانی برای لژیونلا اثبات نشده است.

اعتقاد بر این است که عفونت‌های بدون علامت *لژیونلا*، نسبتا شایع هستند. عفونت‌های علامت دار به طور عمده ریه‌ها را درگیر کرده و در یکی از دو شکل مشاهده می‌شوند (کادر ۱-۲۶ را ببینید): (۱) بیماری مشابه آنفلوانزا (تحت عنوان تب پونتیاک (Pontiac Fever) نامیده می‌شود و (۲) فرم شدید از پنومونی (یعنی بیماری لژیونر (Legionnaires Disease)).

لژیونلا پنوموفیلا مسئول ایجاد یک بیماری تب دار و خود محدود شونده در سال ۱۹۶۸ در افرادی که در پونتیاک دپارتمان بهداشت عمومی در میشیگان کار می‌کردند، بود. از مشخصات بیماری تب، لرز، درد عضلانی، بی حالی و سردرد می‌باشند اما علایم بالینی پنومونی مشاهده نمی‌شود. علایم در طی ۱۲ ساعت ایجاد شده و به مدت ۲ تا ۵ روز پایدار هستند و سپس به طور خودبخودی و بدون درمان آنتی بیوتیکی و با حداقل عوارض و بدون مرگ و میر بهبود می‌یابند. دیگر طغیان‌های تب پونتیاک با یا بدون پنومونی لژیونلا گزارش شده است. بیماریزایی دقیق این سندروم، ناشناخته است، اگرچه اعتقاد بر این است که پاتولوژی این بیماری بوسیله یک واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به توکسین باکتری (مانند اندوتوکسین) ایجاد می‌گردد.

بیماری لژیونر (Legionnaires Disease) (لژیونلوز (Legionellosis))، به طور مشخص شدیدتر از تب پونتیاک بوده و در صورت عدم درمان، سریعاً باعث مرگ و میر چشمگیری شده به‌طوریکه در ۱۵درصد افراد سالم و بیش از ۷۵ درصد افراد دچار نقص سیستم ایمنی غالباً منجر به مرگ می‌گردد. بعد از یک دوره کمون ۲ تا ۱۰ روز، به طور ناگهانی علایم سیستمیک بیماری حاد (تب، لرز، سرفه خشک و سردرد) ایجاد می‌شوند. بیماری چند ارگانی درگیرکننده مجرای گوارشی، سیستم اعصاب مرکزی، کبد و کلیه شایع است. تظاهرات اولیه به صورت پنومونی با قوام و تراکم چند لوبی بوده و در بررسی‌های هیستوپاتولوژیک، وجود التهاب و میکروآبسه‌ها در بافت ریه مشاهده می‌شود. در بیماران حساس در صورت عدم درمان، عملکرد ریوی

مورد بالینی ۶-۲۶. شیوع بیماری لژیونر

Kirrage و همکارانش، طغیانی از بیماری لژیونر (LD) را که در هرفورد انگلستان اتفاق افتاد، توصیف کردند. در ۲۴ اکتبر سال ۲۰۰۳، آژانس سلامت عمومی متوجه شد یک مرد مسن در اثر LD مرده است. سه روز بعد، آژانس متوجه شد همچنین یک زن مسن در اثر LD فوت نموده است. در بیمارستان محلی، ۲ بیمار دیگر با نتیجه مثبت در تست‌های آنتی ژن ادراری لژیونلا، شناسایی شد. تحقیقات بیش از ۲۸ بیمار را که از نظر اپیدمیولوژیکی با هم ارتباط داشتند آشکار ساخت که شروع بیماری از ۸ اکتبر تا ۲۰ نوامبر بوده است. همه بیماران تست‌های آنتی ژن ادراری مثبتی داشتند، ۴ نفر دارای تیترهای بالایی از آنتی بادی بودند و ۲ نفر کشت مثبت داشتند. منبع طغیان یک برج خنک کننده بود که بعد از مدت‌ها عدم فعالیت، دوباره راه اندازی شده بود. بعد از خاموش کردن برج خنک کننده و پاکسازی مجدد آن، اپیدمی خاتمه یافت. این طغیان نشان می‌دهد که تشخیص بیماری، زمانی که افراد آلوده در بیمارستان‌های مختلف بستری هستند، دشوارتر می‌باشد. این تشخیص به ویژه هنگامی که منبع عفونت در یک هتل یا مکان تفریحی قرار دارد، مشکل می‌باشد.

بصورت پایدار تحلیل می‌رود. تظاهر بالینی پنومونی ناشی از *لژیونلا* منحصر به این باکتری نبوده و جهت تأیید تشخیص نیاز به تست‌های آزمایشگاهی می‌باشد.

از زمانیکه *لژیونلا* برای اولین بار جداسازی شد، تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم دستخوش تحول قابل توجهی شده است. آزمایش اولیه بر پایه میکروسکوپی، کشت و سرولوژی است. اگرچه جهت تشخیص، کشت (Culture) باکتری به عنوان روش استاندارد طلایی (Gold Standard) باقی مانده است ولی میکروسکوپی و سرولوژی، بوسیله آزمایشات ایمونولوژیک جهت شناسایی آنتی ژن‌های اختصاصی لژیونلا در ادرار و آزمایشات تکثیر اسیدنوکلئیک، جایگزین شده‌اند. لژیونلاها در نمونه‌های بالینی با رنگ آمیزی گرم به صورت ضعیفی رنگ آمیزی شده به ندرت در نمونه‌های بالینی دیده می‌شوند. سرولوژی غیر حساس و غیر اختصاصی است.

آزمایشات ایمونولوژیک برای تشخیص آنتی‌ژن‌های محلول لیپوپلی ساکارید اختصاصی سروگروه ۱ لژیونلا (Legionella serogroup 1-sepcific lipopolysaccharide

antigens) در ادرار بیماران عفونی استفاده می‌شود. حساسیت این آزمایشات برای لژیونلا پنوموفیلا سروگروه ۱ (*Legionella pneumophila* serogroup 1) نسبتاً بالا (تا ۹۰ درصد) می‌باشد به ویژه اگر ادرار تغلیظ شود، اما این آزمایشات نمی‌توانند به طور قابل اعتمادی جهت شناسایی دیگر سروگروه‌ها یا گونه‌های *لژیونلا* بکار روند. این یک مزیت مهم است، زیرا *لژیونلا پنوموفیلا* سروگروه ۱ مسئول ۸۰ درصد تا ۹۰ درصد از عفونت‌های اکتسابی از جامعه است اما عامل ایجاد کمتر از ۵۰ درصد عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان می‌باشد. آنتی‌ژن‌ها در ادرار بیماران درمان شده باقی می‌مانند و تقریبا ۵۰ درصد بیماران تا ۱ ماه و ۲۵ درصد بیماران تا ۲ ماه نتایج مثبت نشان می‌دهند. پایداری آنتی‌ژن‌های لژیونلا بویژه در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی شایع بوده و می‌توانند به مدت ۱ سال باقی بمانند.

آزمایشات تکثیر اسیدنوکلئیک (Nucleic Acid Amplification [NAA]) بسیار اختصاصی هستند و حساسیت این آزمایشات جهت تشخیص گونه‌های *لژیونلا* در ترشحات تنفسی (یعنی مایع لاواژ برونکوآلوئلار یا BAL) با کشت برابر است. حضور مهار کننده‌ها در ترشحات تنفسی ممکن است باعث ایجاد واکنش‌های منفی کاذب گردند بنابراین همچنان همه نمونه‌ها باید کشت داده شوند.

اگرچه در ابتدا رشد لژیونلا در محیط کشت با مشکل مواجه بود، ولی امروزه محیط‌های کشت تجاری موجود، رشد را تسهیل نموده‌اند (حساسیت تست ۸۰ درصد تا بیش از ۹۰ درصد است). همانطور که قبلاً ذکر شد لژیونلا به ال-سیستئین نیاز دارد و رشد بهتر آن در حضور کمک‌های آهن (آهن ذخیره شده در هموگلوبین یا فریک پیروفسفات[Ferric Pyrophosphate]) رخ می‌دهد. رایج‌ترین محیط برای جداسازی لژیونلا، **آگار عصاره مخمر شارکول بافر شده (Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE) agar) (BCYE)** است، اگرچه سایر محیط‌های مکمل نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین می‌توان آنتی‌بیوتیک‌ها را جهت سرکوب رشد باکتری‌های آلوده کننده و سریع‌الرشد به محیط کشت اضافه نمود. لژیونلاها در حضور هوا یا ۳ تا ۵ درصد دی‌اکسیدکربن در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد بعد از ۳ تا ۵ روز رشد می‌کنند. کلونی‌های کوچک (۱ تا ۳ میلی متر) دارای ظاهر زمینه شیشه‌ای (Ground-glass Appearance) می‌باشند.

تشخیص یک ایزوله به عنوان *لژیونلا* بر طبق یافته‌های مرفولوژی تیپیک و نیازهای رشدی خاص آسان است. لژیونلاها باسیل‌های گرم منفی چند شکلی و باریک هستند و به طور ضعیف رنگ‌آمیزی می‌شوند. رشد بر روی محیط BCYE آگار و عدم رشد بر روی محیط‌های فاقد ال- سیستئین (L-cysteine) دلیل احتمالی بر وجود *لژیونلا* است. رنگ آمیزی اختصاصی با آنتی بادی‌های نشان دار با فلوروسئین می‌تواند جهت تأیید شناسایی ارگانیسم‌ها بکار رود. برخلاف تشخیص جنس، طبقه بندی گونه‌ها مشکل بوده و معمولاً به آزمایشگاه‌های مرجع محول می‌شود. اگرچه برای افتراق گونه‌ها، تست‌های بیوشیمیایی مفید است ولی تشخیص قطعی گونه‌ها تنها از طریق توالی‌یابی اهداف اختصاصی گونه‌ها یا تشخیص پروفایل پروتئین‌ها با استفاده از اسپکترومتری جرمی (mass spectrometry) امکان پذیر است.

در شرایط آزمایشگاهی تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی جهت لژیونلاها، انجام نمی‌گیرد، زیرا ارگانیسم‌ها بر روی محیط‌های معمول آزمایشگاهی مورد استفاده جهت انجام این تست‌ها به طور ضعیفی رشد می‌کنند. علاوه بر این، برخی آنتی‌بیوتیک‌ها در شرایط آزمایشگاه، بر علیه لژیونلا فعال می‌باشند ولی در هنگام درمان عفونت‌ها، فاقد تاثیر می‌باشند. یکی از دلایل آن، عدم نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل ماکروفاژها جایی که لژیونلاها تکثیر یافته و زنده می‌مانند، است. آزمایش بالینی انبوه نشان می‌دهد که **ماکرولیدها** (مانند آزیترومایسین، کلاریترومایسین) یا **فلوروکینولون‌ها** (مانند سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین) را می‌توان به منظور درمان عفونت‌های *لژیونلا* بکار برد. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام جهت درمان غیر مؤثرند زیرا اغلب ایزوله‌ها بتالاکتاماز تولید کرده و نیز این آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل ماکروفاژها نفوذ نمی‌کنند. درمان اختصاصی برای تب پونتیاک معمولاً غیر ضروری است و زیرا یک بیماری افزایش حساسیت خود محدود شونده است.

پیشگیری از بیماری لژیونوز نیازمند تشخیص منبع

محیطی ارگانیسم و نیز کاهش میزان باکتری است. اثبات شده است که افزایش کلر (Hyperchlorination) مخزن آب و حفظ دمای آب در درجه حرارت بالا، به طور متوسط موفقیت آمیز می‌باشد. به هر حال، حذف لژیونلا از مخزن آب، اغلب مشکل یا غیر ممکن است. از آنجایی که، باکتری پتانسیل پایینی برای ایجاد بیماری دارد، کاهش تعداد ارگانیسم‌ها در مخزن آبی، اغلب یک معیار مناسب برای کنترل بیماری است. بیمارستان‌هایی که دارای بیمارانی با ریسک بالا برای ابتلا به بیماری هستند، باید مخزن آبی خود را به طور منظم از لحاظ حضور لژیونلا و وجود بیماری در جمعیت بیمارستان خود کنترل کنند. اگر هایپرکلریزاسیون آب یا حرارت‌های بالا، بیماری را از بین نبرند (احتمالاً حذف کامل باکتری از مخزن آب غیر ممکن است)، در آن صورت یونیزاسیون نقره – مس (Copper- Silver Ionization) منبع آبی بصورت مداوم ممکن است ضروری باشد.

استرپتوباسیلوس

استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس (Streptobacillus moniliformis) عامل ایجاد کننده تب گاز گرفتگی موش (Rat–bite Fever) است و باسیل گرم منفی، بلند و باریک (۰/۱ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۱ تا ۵ میکرومتر طول) بوده که رنگ پذیری ضعیفی داشته و در کشت‌های کهنه‌تر، بسیار پلئومورف می‌باشد. گرانول‌ها که به صورت بیرون زدگی‌های پیاز مانند (Bulbous Swellings) شبیه یک رشته تسبیح (String of Beads) می‌باشند و نیز فیلامنت‌های بسیار بلند (Extremely Long Filametous) ممکن است مشاهده شوند (شکل ۸–۲۶).

استرپتوباسیلوس در نازوفارنکس رت‌ها و سایر جوندگان کوچک یافت می‌شود، همچنین بصورت موقتی در حیواناتی که از جوندگان تغذیه می‌کنند (مانند سگ‌ها، گربه‌ها) وجود دارد. عفونت‌های انسانی در اثر گاز گرفتگی‌های جوندگان (تب گاز گرفتگی موش (Rat-bite Fever) (مورد بالینی ۷–۲۶) یا به میزان بسیار کمتر از طریق مصرف غذا یا آب آلوده (تب‌هاورهیل (Haverhill Fever)) (کادر ۱–۲۶ را ببینید) ایجاد می‌شود. اغلب موارد تب گاز گرفتگی موش در



شکل ۸–۲۶. رنگ آمیزی گرم *استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس*. به اشکال پلی مورف و تورم‌های پیاز مانند دقت کنید.

ایالات متحده آمریکا، در کودکانی که رت‌های دست‌آموز تماس دارند، کارکنان آزمایشگاه، و کارگران فروشگاه جوندگان مشاهده می‌شود. بعد از یک دوره کمون ۲ تا ۱۰ روزه، بیماری بصورت ناگهانی شروع شده و بوسیله تب نامنظم، سردرد، لرز، درد عضلانی و درد مهاجم در

مورد بالینی ۷–۲۶. تب گاز گرفتگی موش

Irvine، یک مرد ۶۰ ساله مبتلا به تب گاز گرفتگی موش را توصیف کرد. بیمار در هنگام پذیرش در بیمارستان از تب، گیجی، سردرد، ضایعات پوستولار در هر دو دست شکایت میکرد. تشخیص سپسیس داده شد. نمونه‌های خون، مایع مغزی نخاعی (CSF) و مواد چرکی، ضایعات جهت کشت جمع‌آوری شد. لنفوسیت‌ها غالب‌ترین سلول‌ها در CSF بودند، اما هیچ باکتری در رنگ آمیزی گرم مشاهده نشد که این یافته با مننژیت آسپتیک همخوانی داشت. رنگ آمیزی گرم ماده چرکی، باسیل‌های گرم منفی پلی مورف را آشکار ساخت. بعد از ۳ روز انکوباسیون، باکتری‌ها در کشت‌های خون و زخم رشد یافتند. رشد باکتری در آبگوشت‌های کشت خون به صورت توده‌هایی از ارگانیسم شبیه خرده‌های نان (bread crumbs) به نظر می‌رسید. سپس ارگارنیسم به عنوان *استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس* شناسایی گردید. بیمار با پنی‌سیلین درمان شد و در طی ۲۴ ساعت، تب او بهبود یافت و علایم حسی او آشکار شد. سابقه بیشتر بیمار مشخص نمود که وی یک بچه مار داشته که این مار با موش‌های نگهداری شده تغذیه می‌شد. اگرچه وی گزش اخیری از موش را به یاد نمی‌آورد، اما تماس بریدگی‌های باز دستش با جوندگان، جهت ایجاد عفونت کافی می‌باشد.

مفاصل متعدد (پلی آرترالژی)، مشـخص می‌شـود. یک راش ماکولوپاپولار یا راش پتشـیال بعد از گذشت چند روز ایجاد شـده و به دست‌ها و پا گسـترش می‌یابد. این راش هموراژیک در بیماری که سـابقه‌ای از گزیدگی توسط رت و پلی آرترالـژی مهاجر دارد از نظر تشـخیصی با اهمیت می‌باشـد. در غیاب آنتی بیوتیک‌هـای موثر، میزان مرگ و میـر ناشـی از تب گاز گرفتگی موش ۱۰ درصد اسـت. علیرغم درمـان موثر، برخی بیماران، پلی آرترالژی مهاجم، خسـتگی و یـک راش که به آهسـتگی بهبـود می‌یابد، دارند.

تائید آزمایشگاهی عفونت‌های *استرپتوباسیلوس* مشکل اسـت. نمونه‌های خـون و مایع مفصلی بایـد جمع‌آوری شوند، همچنین آزمایشـگاه‌ها باید از لحاظ وجود احتمالی استرپتوباسـیلوس مطلع گردند، زیرا این ارگانیسـم جهت رشـد نیازمند محیط‌های غنی شـده حاوی ۱۵درصد خون و ۲۰ درصد سـرم اسـب یا گاو، یا ۵ درصد مایع آسـیت (Ascitic Fluid) می‌باشد. *استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس* به آهسـتگی رشد نموده و جهت جداسازی آن حداقل به ۳ روز زمان نیاز اسـت. هنگام رشـد در براث، کلونی‌هایی با ظاهری شبیه Puffballs (نوعی قارچ با سر گرد و قهوه‌ای) ایجاد می‌کند. هنگام رشـد در محیـط آگار، کلونی‌های به صورت کوچـک و گرد مشـاهده می‌شـوند. کلونی‌های واریانت‌های دارای دیواره سـلولی ناقص روی محیط‌های آگار شـبیه به تخم‌مرغ نیمرو (Fried Eggs) (مرکز برآمده با حاشـیه‌های منتشر) هستند (شکل ۹-۲۶). شناسایی این ارگانیسـم به وسیله تست‌های بیوشـیمیایی مشکل است زیرا آنها از لحاظ بیوشـیمیایی تقریبا غیر فعال می‌باشـند. قابـل اعتمادترین روش جهت شناسـایی ایزوله‌ها، تعیین توالی ژن 16S rRNA می‌باشـد. استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس به بسـیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها شـامل پنی‌سیلین (علیه واریانت‌های دارای دیواره سلولی ناقص فعالیت ندارد) و تتراسایکلین حساس است.

از آنجایی که این فصل گروهـی از باکتری‌های گرم منفی غیر مرتبط را مورد بررسـی قرار می‌دهد یک سری از مطالعات موردی به منظور کمک به دانشـجو جهت مرور محتوای فصل ارائه شده است.

مطالعه موردی ۱ و سؤال‌ها

یک دختر ۱۲ ساله از قبل سالم، غده لنفاوی زیر بغلی او به آهستگی دچار تورم و بزرگی شد. یک هفته قبل از شروع بیماری، او در حین بازی با یک بچه گربه دچار خراشیدگی شده بود. پزشک معالج او به وجود بیماری خراش گربه مشکوک شد.

۱. حساس‌ترین تست تشخیصی جهت تأیید این تشخیص چیست؟

۲. کدام عفونت‌ها توسط بارتونلا کوئین تانا و بارتونلا هنسله ایجاد می‌شوند؟ تفاوت اپیدمیولوژی این عفونت‌ها چگونه است؟

مطالعه موردی ۲ و سؤال‌ها

یک دختر ۵ ساله به دلیل داشتن سرفه شدید و پایدار به کلینیک بهداشت محلی منتقل شد. در طی ۱۰ روز گذشته او سرماخوردگی پایداری داشت که به تدریج بدتر شده بود. روز قبل سرفه‌هایش بیشتر شده و این سرفه‌ها به قدری شدید بودند که به کرات به دنبال آن استفراغ رخ می‌داد. کودک در اثر سرفه‌های متوالی، ضعیف و خسته به نظر می‌رسید. شمارش سلول‌های خونی یک لکوسیتوز مشخص همراه با افزایش لنفوسیت‌ها را نشان میداد. پزشک معالج به بیماری سیاه سرفه در کودک مشکوک شد.

۳. کدام تست‌های آزمایشگاهی را می‌توان جهت تأیید تشخیص بالینی پزشک انجام داد؟ کدام نمونه‌ها باید جمع‌آوری شوند و این نمونه‌ها چگونه باید به آزمایشگاه انتقال یابند؟

۴. پیشرفت طبیعی و پیش آگهی این بیماری چگونه است؟ چگونه می‌توان از این بیماری پیشگیری نمود؟

مطالعه موردی ۳ و سؤال‌ها

یک مرد ۲۷ ساله در مزرعه‌اش به دنبال خرگوش‌های جوان خود می‌دوید. زمانی او از دویدن ایستاد، متوجه شد دو خرگوش وی در یک بخش از چمن مزرعه مرده‌اند. او همه خرگوش‌ها را کشت و آن‌ها را دفن کرد. بعد از سه روز، او دچار تب، دردهای عضلانی و سرفه‌های خشک و غیر پروداکتیو گشت. در طی ۱۲ ساعت بعد، بیماری وی شدت گرفت و توسط همسرش به بیمارستان محل انتقال یافت. نتایج اشعه X از سینه، وجود اینفیلتراسیون را در هر دو بخش ریه نشان داد. ترشحات تنفسی جمع‌آوری شد و کشت خون صورت گرفت و درمان با آنتی بیوتیک‌ها آغاز گردید. بعد از سه روز انکوباسیون، کشت خون با ایجاد باسیل‌های گرم منفی و کوچک مثبت گشت و ارگانیسم‌های مشابهی از نمونه تنفسی کشت شده بر روی محیط BCYE آگار، رشد کردند.

۵. چه تست‌هایی باید جهت تأیید تشخیص احتمالی فرانسیسلا تولارنسیس انجام شود؟

۶. این عفونت احتمالاً از طریق استنشاق آئروسل‌های حاصل از خون آلوده کسب شده است. شایع‌ترین منابع عفونت‌های فرانسیسلا تولارنسیس چیست؟ شایع‌ترین نحوه مواجهه با عفونت چیست؟

مطالعه موردی ۴ و سؤال‌ها

یک مرد ۷۳ ساله به علت مشکلات تنفسی، درد سینه، لرز و تب چند روزه در بیمارستان بستری شد. وی تا ۱ هفته قبل از پذیرش در بیمارستان خوب بود، اما سپس او متوجه شروع یک سردرد پایدار و سرفه خشک شد. این بیمار به مدت بیش از ۵۰ سال هر روز دو پاکت سیگار می‌کشید و روزانه ۶ بطری آبجو می‌نوشید. او همچنین سابقه‌ای از برونشیت نیز داشت. آزمایشات جسمانی نشان داد که او دارای دیسترس شدید تنفسی به همراه دمای ۳۹ درجه سانتیگراد، ضربان نبض ۱۲۰ ضربه در هر دقیقه، میزان تنفسی ۳۶ تنفس در هر دقیقه و فشار خون ۱۴۵/۹۵ میلی متر جیوه می‌باشد. رادیوگرافی سینه یک انفیلتراسیون را در لوب‌های میانی و تحتانی ریه راست نشان داد. شمارش گلبول‌های سفید خونی، ۱۴۰۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب (۸۰ درصد نوتروفیل‌های چند هسته‌ای) را مشخص نمود. در رنگ آمیزی گرم نمونه خلط، نوتروفیل‌ها را نشان می‌دهد و باکتری مشاهده نشد. کشت‌های معمول باکتریایی برای نمونه خلط و خون، از نظر وجود ارگانیسم منفی بود. عفونت ناشی از لژیونلا پنوموفیلا مورد ظن بود.

۷. جهت تأیید تشخیص باکتری کدام تست‌های آزمایشگاهی استفاده می‌شوند؟ چرا کشت روتین و نمونه‌های رنگ آمیزی شده با گرم برای لژیونلا منفی شد؟

پاسخ‌ها

۱. اغلب موارد بیماری خراش گربه توسط بارتونلا هنسله ایجاد می‌گردند. به طورکلی، ارگانیسم‌های بسیار کمی در بافت‌های درگیر وجود دارند، بنابراین میکروسکوپی و کشت معمولاً مفید نیستند. این برخلاف عفونت‌های بارتونلا هنسله در بیماران آلوده به HIV است که کشت در تأیید آنژیوماتوز باسیلی و سپتی سمی مرتبط با بارتونلا دارای ارزش است. تشخیص قطعی بیماری خراش گربه به وسیله شواهد سرولوژیک از عفونت اخیر، انجام می‌شود. واکنش‌های متقاطع با کوکسیلا و کلامیدیا می‌تواند رخ دهد.

۲. بارتونلا کوئین تانا ایجاد تب خندق (تب ۵ روزه (Fever (5-day))، و اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد ((SBE) (Subacute Bacterial Endocarditis می‌نماید. بارتونلا هنسله بیماری خراش گربه، آنژیوماتوز باسیلی، هپاتیک پلیوزیس، اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد و باکتریمی مزمن در بیماران دارای نقص ایمنی ایجاد می‌کند. بیماری خراش گربه (همانطور که از نامش برمی‌آید) با تماس با گربه (خراش‌ها، گزش‌ها، تماس با کک‌های گربه) مرتبط است. بارتونلا در اوروفارنکس گربه‌ها وجود دارد و در هنگام تمیز کردن و تیمار کردن به پنجه‌های خود منتقل می‌نمایند. مخزن حیوانی برای بارتونلا کوئین تانا ایجاد کننده تب خندق وجود ندارد. ترجیحاً، عفونت‌های از فردی به فرد دیگر از طریق شپش بدن انسان منتقل می‌گردند.

۳. روش میکروسکوپی، کشت، تکثیر اسیدنوکلئیک (PCR) و سرولوژی جهت تائید تشخیص بالینی سیاه سرفه استفاده می‌شوند. حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست، PCR است و این روش تست تشخیصی انتخابی می‌باشد. روش میکروسکوپی ارزش محدودی دارد. رنگ‌آمیزی گرم مفید نیست و نباید استفاده شود زیرا باکتریها (کوکوباسیل‌های گرم منفی) به سختی در نمونه‌های بالینی تشخیص داده می‌شوند. تست آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم مفید است اما حساسیت آن تقریباً ۵۰ درصد بوده و واکنش متقاطع با سایر ارگانیسم‌ها گزارش شده است. روش کشت به علت کیفیت نمونه جمع‌آوری شده (نیاز به آسپیره نازوفارنکس) و محیط (باید محیط شارکول رگان‌لووه استفاده شود) محدود می‌باشد. کمتر از نیمی از بیماران مبتلا به سیاه‌سرفه، بیماری آنها توسط یک کشت مثبت تائید می‌شود. سرولوژی همچنین ارزش محدودی دارد زیرا باید افزایش آنتی‌بادی اثبات شود که می‌تواند هفته‌ها تا ماه‌ها طول بکشد.

پاسخ‌ها (ادامه)

۴. **بعد از یک دوره کمون ۷ تا ۱۰ روزه، بیماری سه مرحله را طی می‌کند.** مرحله زکامی شبیه سرماخوردگی است. پس **از یک یا دو هفته، مرحله پاروکسیسمال شروع می‌شود و بوسیله حملات کلاسیک سیاه‌سرفه (مجموعه‌ای از سرفه‌های تکراری به دنبال صدای بلند تنفسی) مشخص می‌گردد. بعد از ۲ تا ۴ هفته، مرحله نقاهت شروع می‌شود که حملات کاهش می‌یابند، اما عوارض ثانویه می‌توانند ایجاد شوند. بیماری از طریق واکسیناسیون افراد حساس جلوگیری می‌شود.** تداوم ایمنی زیر سوال رفته است و **واکسیناسیون بوستر بزرگسالان تحت بررسی می‌باشد.** این **شرایط با میزان بالای عوارض واکسن در افراد مسن‌تر، پیچیده می‌شود.**

۵. **تشخیص کلینیکی را می‌توان از طریق میکروسکوپی، کشت، آزمایش‌های بر پایه PCR و یا سرولوژی انجام داد. روش میکروسکوپی محدود است زیرا باکتری کوچک است و اغلب در نمونه‌های بالینی از نظر دور می‌ماند. آزمون فلورسنت مستقیم در دسترس است ولی در آزمایشگاه‌های بالینی به ندرت استفاده می‌شود.** کشت یک **روش غیرحساس در نظر گرفته می‌شود ولی طبق تجربیات مولف این کتاب روش کشت نیز در صورتیکه از محیط های مناسب استفاده شود (BCYE آگار و شکلات آگار) و شرایط انکوباسیون نیز مناسب باشد، روش حساسی است. روش‌های بر پایه PCR یک روش حساس و اختصاصی است ولی خیلی در دسترس نیست.** اغلب تشخیص‌ها از **طریق سرولوژی صورت می‌گیرد.** واکنش متقاطع (مثلاً **با بروسلا) رخ می‌دهد ولی این مسئله از نظر تشخیصی مشکل محسوب نمی‌شود.**

۶. **شایع‌ترین منشا تولارمی در ایالات متحده، سروکار داشتن با حیوانات عفونی (مانند خرگوش‌ها) یا کنه‌های عفونی است. کنه‌ها برای انتقال عفونت باید به صورت طولانی تغذیه کنند. انتقال بیماری از حیوانات می‌تواند ناشی از خوردن و یا قرار گرفتن در معرض آئروسل‌های عفونی در حین پوست کندن حیوانات رخ دهد.**

۷. انواعی از تست‌های تشخیص آزمایشگاهی که برای لژیونلا به کار می‌روند شامل میکروسکوپی، کشت، تست‌های آنتی‌ژنی، NAATs و سرولوژی می‌باشند. رنگ‌آمیزی گرم (همانطوری که در این مورد بالینی استفاده شده بود) معمولاً منفی هستند زیرا این باسیل‌های گرم منفی برای دیده شدن در نمونه‌های بالینی خیلی باریک هستند. تست DFA که قبلاً استفاده می‌شد در تعداد زیادی از آزمایشگاه‌ها ممنوع شد زیرا تست غیرحساس است و می‌تواند با ارگانیسم‌هایی غیر از لژیونلا واکنش متقاطع دهد. کشت روی محیط‌های مناسب (مانند BCYE آگار با یا بدون آنتی‌بوتیک‌ها برای انتخابی ساختن محیط) با انکوباسیون طولانی مدت یک روش حساس و اختصاصی است در صورتیکه کشت‌ها حداقل به مدت یک هفته انکوبه شوند اکثر بیماران کشت مثبت خواهند شد از آنجائیکه این باکتری‌ها برای جداسازی اولیه به ال-سیستئین و نمک‌های آهن نیز دارند به همین خاطر روی بلاد آگار و شکلات آگار رشد نمی‌کنند. تست حساس و اختصاصی آنتی‌ژن ادراری لژیونلا پنوموفیلا سروگروه ۱ توسعه یافته است. این سروگروه شایع‌ترین سروگروه در ارتباط با بیماری است. این تست با بعضی از سروگروه‌های دیگر واکنش می‌دهد ولی نباید در غیاب سایر تست‌های تشخیصی استفاده شود (مانند کشت و NAA). روش NAA یک روش حساس و اختصاصی است و برای تشخیص تست انتخابی محسوب می‌شود. با این وجود تعداد زیادی از آزمایشگاه‌ها از این تست استفاده نمی‌کنند. از تست سرولوژی می‌توان برای بررسی عفونت قبلی یا عفونت اخیر با لژیونلا استفاده کرد ولی در صورتی مستند است که تیتر آنتی‌بادی به طور چشم‌گیری بالا رفته باشد. نشان دادن تغییرات در سرم می‌تواند ۶ ماه زمان ببرد. واکنش‌های متقاطع نیز ممکن است رخ دهد، بنابراین سرولوژی دارای ارزش محدودی در تأیید عفونت ناشی از لژیونلا است.

فصل ۲۷

کلستریدیوم

جنس کلستریدیوم از مجموعه‌ای ناهمگون بزرگ از باسیل‌های بی‌هوازی تولیدکننده اسپور تشکیل شده است. پاتوژن‌هایی از قبیل کلستریدیوم تتانی و کلستریدیوم بوتولینوم که به ترتیب عوامل مسئول تتانی و بوتولیسم می‌باشند به خوبی شناخته شده‌اند و دارای اهمیت تاریخی هستند، و بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل در سال‌های اخیر به عنوان یک عارضه عفونی در نتیجه مصرف آنتی‌بیوتیک هم در بیمارستان و هم در اجتماع ظاهر شده است. سایر گونه‌های کلستریدیومی نیز پاتوژن‌های به خوبی شناخته‌شده‌ای هستند.

۱. کلستریدیوم پرفرنجنس یک عامل مهم ایجاد کننده میونکروز می‌باشد. چه فاکتورهای بیماریزایی مسئول این بیماری هستند؟

۲. مسمومیت غذایی ناشی از کلستریدیوم پرفرنجنس و کلستریدیوم بوتولینوم به وسیله مصرف توکسین‌ها (اینتوکسی کیشن) ایجاد می‌شود. تظاهرات بالینی این دو بیماری را با هم مقایسه نمایید؟

۳. چه بیماری توسط کلستریدیوم سپتیکوم ایجاد می‌شود، و کدام جمعیت بیمار حساس‌تر می‌باشد؟

پاسخ‌ها

۱. *کلستریدیوم پرفرنجنس* تعداد زیادی از توکسین‌ها و آنزیم‌های هیدرولیتیک را تولید می‌نماید. مهمترین توکسین، آلفا توکسین است که یک لستیناز بوده و اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها، لوکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را لیز می‌نماید.

۲. *کلستریدیوم پرفرنجنس* انتروتوکسین مقاوم به حرارت تولید می‌کند که به گیرنده‌های روی غشاء حاشیه مسواکی اپی‌تلیوم روده کوچک متصل می‌گردد. این عمل منجر به تغییر نفوذپذیری غشاء و از دست رفتن مایع می‌گردد. بیماری به وسیله یک دوره انکوباسیون کوتاه، دردهای شکمی و اسهال آبکی و دوره نسبتاً کوتاه (۱ تا ۲ روز) شناخته می‌شود. در مقابل، مسمومیت غذایی ناشی از *کلستریدیوم بوتولینوم* به عنوان یک بیماری نورولوژیک شناخته می‌شود. توکسین *کلستریدیوم بوتولینوم* به رسپتورهای اختصاصی روی سطح و نورون‌های حرکتی متصل می‌گردد و اندوسیتوز ملکول توکسین را تحریک می‌نماید. سپس توکسین پروتئین‌هایی را که ترشح استیل کولین را تنظیم می‌نمایند، غیرفعال می‌سازد و سبب مهار انتقال نورونی در سیناپس‌های کولینرژیک محیطی و در نتیجه فلج شل، می‌گردد.

۳. *کلستریدیوم سپتیکوم* سبب میونکروز غیرترومایی در بیماران مبتلا به سرطان مخفی کولون، لوکمیا یا دیابتی‌ها می‌گردد.

کلستریدیوم دیفیسیل

کلمات کلیدی

تولیدکننده اسپور، ناقلیت مدفوعی، اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک، توکسین‌های A و B، کولیت غشاء کاذب.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل بی‌هوازی بزرگ که به وسیله تولید اسپور فراوان، رشد سریع و تولید اسیدهای چرب ضروری شناخته می‌شود.
- اغلب سویه‌ها تولید دو توکسین می‌کنند: انتروتوکسین که نوتروفیل‌ها را جذب نموده و سبب تحریک آزاد نمودن سایتوکین‌های آنها می‌شود، و سایتوتوکسین که سبب افزایش نفوذپذیری دیواره روده و به دنبال آن اسهال می‌شود.
- تولید اسپور به ارگانیسم اجازه می‌دهد که در محیط بیمارستان دوام آورده و به اثرات ضدعفونی مقاوم باشد.
- مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها از قبیل کلیندامایسین، سفالوسپورین‌ها و فلوروکینولون‌ها به *کلستریدیوم دیفیسیل* اجازه می‌دهد که نسبت به دیگر باکتری‌های فلور نرمال روده در بیمارانی که در معرض این آنتی‌بیوتیک‌ها بوده‌اند، بیشتر رشد کند و ایجاد بیماری کند.

اپیدمیولوژی

- روده‌های تعداد کمی از افراد سالم (کمتر از ۵ درصد) را کلونیزه می‌کند.
- مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌ها مرتبط با رشد بیش از حد *کلستریدیوم دیفیسیل* و به دنبال آن ایجاد بیماری می‌باشد (عفونت درون‌زا).

بیماری‌ها

- اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک، اسهال حاد معمولاً ۵ تا ۱۰ روز پس از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی به وجود می‌آید، اسهال ممکن است کوتاه و خود محدود شونده یا طولانی‌مدت‌تر باشد.
- کولیت پسودوممبرانوس، شدیدترین فرم از بیماری *کلستریدیوم دیفیسیل* است که با اسهال بیش از حد، کرامپ‌های شکمی و تب، پلاک‌های سفیدرنگ (غشاءهای کاذب) بر روی بافت سالم کولون همراه بوده و می‌تواند به سمت مرگ پیش‌روی کند.

تشخیص

- بیماری *کلستریدیوم دیفیسیل* به وسیله شناسایی سایتوتوکسین یا انتروتوکسین یا ژن‌های توکسین در مدفوع بیماران تأیید می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- آنتی‌بیوتیک دخیل در بیماری باید قطع شود.
- درمان با مترونیدازول یا ونکومایسین باید در بیماری شدید انجام شود. پیوندهای مدفوع باکتری‌های کولون افراد سالم می‌تواند برای درمان بیماری عود کننده استفاده شود.
- عود شایع است زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها نمی‌توانند اسپورها را از بین ببرند، دوره دوم درمانی با همان آنتی‌بیوتیک معمولاً موفقیت‌آمیز می‌باشد، اگرچه دوره‌های متعدد ممکن است ضروری باشد.
- اتاق بیمارستان باید با دقت پس از مرخص شدن بیمار عفونی‌شده، تمیز شود.

کلستریدیوم پرفرنجنس

کلمات کلیدی

تولیدکننده اسپور، میونکروز، سپسیس، مسمومیت غذایی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت بزرگ که اسپورها به ندرت دیده می‌شوند.
- کلونی با مورفولوژی مشخص و رشد سریع دارد.
- تولید بسیاری از توکسین‌ها و آنزیم‌ها می‌کند که سلول‌های خون را لیز نموده و بافت‌ها را تخریب می‌کنند، منجرشونده به بیماری‌هایی از قبیل سپسیس ناتوان‌کننده، همولیز شدید و میونکروز می‌باشد.
- تولید انتروتوکسین حساس به حرارت می‌کند که به گیرنده‌ها روی اپی‌تلیوم روده کوچک متصل شده و منجر به از دست دادن مایعات و یون‌ها (اسهال آبکی) می‌شود.

اپیدمیولوژی

- در همه جا حضور دارد. در خاک، آب و مجرای روده‌ای انسان‌ها و حیوانات وجود دارد.

سویه‌های تیپ A مسئول اغلب عفونت‌های انسانی می‌باشند.

بیماری‌ها

- مسمومیت غذایی مرتبط با فرآورده‌های گوشتی آلوده (گوشت گاو، ماکیان، آب گوشت) که در دماهای بین ۵ و ۶۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شوند، در این دماها ارگانیسم‌ها اجازه رشد پیدا کرده و به تعداد زیاد رشد می‌کنند.
- عفونت‌های بافت نرم به طور تیپیک مرتبط با آلودگی باکتریایی زخم‌ها یا ضربه موضعی می‌باشند.

تشخیص

- به طور قابل اعتمادی در نمونه‌های بافت که رنگ‌آمیزی گرم شده‌اند (باسیل‌های گرم مثبت بزرگ) دیده می‌شوند.

- به سرعت در کشت رشد می‌کند و دارای شکل کلونی و الگوی همولیتیک خاص می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان سریع برای عفونت‌های شدید ضروری است.
- عفونت‌های شدید نیاز به جراحی جهت برداشتن بافت‌های آلوده و درمان با دوز بالایی از پنی‌سیلین دارند.
- برای مسمومیت غذایی از درمان علامت‌دار استفاده می‌شود.
- مراقبت صحیح از زخم و استفاده عاقلانه از آنتی‌بیوتیک‌های پیشگیری‌کننده از اغلب عفونت‌ها جلوگیری خواهد کرد.

کلستریدیوم تتانی

کلمات کلیدی

تشکیل‌دهنده اسپور، محیطی، نورتوکسین، زخم‌های آلوده، کزاز، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- ارگانیسم بسیار به اکسیژن حساس است که شناسایی با استفاده از کشت را مشکل می‌سازد.
- فاکتور بیماریزایی اصلی تتانواسپاسمین است که در واقع یک نوروتوکسین حساس به حرارت می‌باشد که آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی (یعنی گاماآمینوبوتیریک اسید، گلیسین) برای سیناپس‌های مهاری را بلوکه می‌کند.

اپیدمیولوژی

- در همه جا حضور دارد، اسپورها در اغلب خاک‌ها یافت می‌شوند و می‌توانند مجرای معدی - روده‌ای انسان‌ها و حیوانات را کلونیزه نمایند.
- تماس با اسپورها شایع است اما بیماری غیر شایع است به استثناء کشورهای در حال توسعه جایی که دسترسی اندکی به واکسن و مراقبت پزشکی وجود دارد.
- افرادی که دارای ایمنی ناکافی تحریک‌شده توسط واکسن هستند در بیشترین خطر می‌باشند.
- بیماری ایمنی را تحریک نمی‌کند.

بیماری‌ها

- بیماری از طریق اسپاسم‌های عضلانی و درگیری سیستم عصبی خودکار مشخص می‌شود.

تشخیص

- تشخیص بر پایه نمود بالینی می‌باشد و بر اساس تست‌های آزمایشگاهی نیست.
- روش میکروسکوپی و کشت غیر حساس هستند و نه توکسین تتانوس و نه آنتی‌بادی‌ها به طور تیپیک شناسایی نمی‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان نیاز به برداشتن بافت آلوده، درمان آنتی‌بیوتیکی (پنی‌سیلین، مترونیدازول)، ایمن‌سازی غیر فعال با گلوبولین آنتی‌توکسین و واکسیناسیون با توکسوئید تتانوس دارد.
- پیشگیری از طریق استفاده از واکسیناسیون متشکل از سه دوز توکسوئید تتانوس و پس از هر ۱۰ سال دوزهای یادآور، انجام می‌شود.

کلستریدیوم بوتولینوم

کلمات کلیدی

تشکیل‌دهنده اسپور، محیطی، نورتوکسین، غذاهای آلوده، بوتولیسم منتقل شونده از طریق غذا و بوتولیسم نوزادی، عدم وجود واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- هفت توکسین بوتولینوم مجزا (A تا G) تولید می‌شوند، بیماری انسانی اغلب توسط تیپ‌های A و B ایجاد می‌شود، تیپ‌های E و F نیز مرتبط با بیماری انسان می‌باشند.
- توکسین بوتولینوم از آزاد شدن انتقال‌دهنده عصبی استیل کولین جلوگیری می‌کند از اینرو مهار انتقال عصبی در سیناپس‌های کولینرژیک محیطی منجر به فلج شل می‌گردد.

اپیدمیولوژی

- اسپورهای کلستریدیو بوتولینوم در خاک سراسر جهان یافت می‌شوند.
- موارد نسبتاً کمی از بوتولینوم در ایالات متحده دیده می‌شود اما در کشورهای در حال توسعه شایع‌تر است.
- بوتولیسم نوزادی شایع‌تر از سایر اشکال در ایالات متحده آمریکا است، مرتبط با خوردن خاک آلوده یا غذاهای آلود (بویژه عسل) می‌باشد.

بیماری‌ها

- بوتولیسم منتقل شونده از طریق غذا به وسیله تاری دید، دهان خشک، یبوست و درد شکمی مشخص می‌شود. با پیشرفت بیماری ضعف عضلات محیطی و فلج شل رخ می‌دهد.
- بوتولیسم نوزادی با علائم غیر اختصاصی شروع می‌شود اما به سمت فلج شل پیشروی می‌کند.
- اشکال دیگر بوتولیسم شامل بوتولیسم زخم و بوتولیسم تنفسی می‌باشند.

تشخیص

- تشخیص بوتولیسم منتقل شونده از طریق غذا اگر فعالیت توکسین در غذای مشکوک به آلودگی یا در سرم، مدفوع یا مایع معدی بیماران مشخص شود مورد تأیید قرار می‌گیرد.
- بوتولیسم نوزادی اگر توکسین در مدفوع یا سرم نوزاد شناسایی شود یا ارگانیسم از مدفوع کشت داده شده جدا شود مورد تأیید قرار می‌گیرد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

- بوتولیسم زخم اگر توکسین در سرم یا زخم بیمار شناسایی شود یا ارگانیسم از کشت زخم جدا شود مورد تأیید قرار می‌گیرد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان شامل تجویز مترونیدازول یا پنی‌سیلین، آنتی‌توکسین سه ظرفیتی بوتولینوم و حمایت ونتیلاتوری می‌باشد.
- از طریق نگهداری غذا در pH اسیدی، به وسیله محتویات قند بالا (مانند نگهدارنده‌های غذا) یا از طریق نگهداری غذاها در ۴ درجه سانتی‌گراد یا پایین‌تر (سردتر) از جوانه زدن اسپور در غذاها جلوگیری می‌شود.
- توکسین حساس به حرارت است و بنابراین از طریق گرم کردن غذا برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد می‌تواند تخریب شود.

از لحاظ تاریخی، مجموعه‌ای از باسیل‌های گرم مثبت، بی‌هوازی که توانایی تولید اندوسپورها را دارند در جنس *کلستریدیوم* قرار داده شده‌اند. با این حال، اعضاء مهم از نظر بالینی این جنس می‌توانند به اشتباه طبقه‌بندی شوند. در برخی گونه‌ها اسپورها به ندرت مشاهده می‌شوند (*کلستریدیوم پرفرنجنس*، *کلستریدیوم راموزوم*)، برخی گونه‌ها آئروتولرانت می‌باشند و می‌توانند بر روی محیط‌های آگار در معرض هوا رشد نمایند (*کلستریدیوم تریتیوم*، *کلستریدیوم هیستولیتیکوم*)، و بعضی کلستریدیوم‌ها به صورت پایدار گرم منفی به نظر می‌رسند (*کلستریدیوم راموزوم*، *کلستریدیوم کلستریدیفورم*). جای تعجب نیست که استفاده از تکنیک‌های توالی یابی ژنی، منجر به سازماندهی مجدد این مجموعه ارگانیسم‌های ناهمگون در تعدادی از این گروه‌ها بشوند، که به نحو شایسته‌ای بسیاری از جنس‌های جدید را ارائه نمایند، با این وجود، بیشتر گونه‌های مهم از نظر بالینی کلستریدیوم در گروه I هومولوژی (Homology Group I) قرار گرفته‌اند و در جنس کلستریدیوم باقی مانده‌اند. تمرکز این فصل بر روی این باکتری‌ها است (جدول ۱-۲۷).

کلستریدیوم‌ها در همه جا، در خاک، آب و فاضلاب و همچنین به عنوان بخشی از فلور نرمال میکروبی، در مجراهای گوارشی (GI) حیوانات و انسان‌ها یافت می‌شوند. اغلب کلستریدیوم‌ها ساپروفیت‌های بی ضرری هستند ولی برخی از آن‌ها پاتوژن‌های انسانی به خوبی شناخته شده با تاریخچه مستند واضحی از ایجاد بیماری‌هایی از قبیل مسمومیت غذایی (*کلستریدیوم پرفرنجنس*)، *کزاز* (*کلستریدیوم تتانی*)، بوتولیسم (*کلستریدیوم بوتولینوم*)، *میونکروز یا گاز گانگرن* (*کلستریدیوم پرفرنجنس*، *کلستریدیوم سپتیکوم*، *کلستریدیوم سوردلی*) و اسهال و کولیت (کلستریدیوم پرفرنجنس و کلستریدیوم دیفیسیل) می‌باشند (جدول ۲-۲۷، کادر ۱-۲۷). توانایی قابل توجه کلستریدیوم در ایجاد بیماری‌ها مرتبط با (۱) توانایی آنها در زنده ماندن در شرایط محیطی نامطلوب از طریق تولید اسپور، (۲) رشد سریع در محیط‌های مغذی و فاقد اکسیژن، و (۳) تولید توکسین‌های هیستولیتیک، انتروتوکسین‌ها و نوروتوکسین‌های متعدد می‌باشد.

کلستریدیوم دیفیسیل

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم دیفیسیل یک باسیل بزرگ (۰/۵ تا ۱/۹ میکرومتر در ۳ تا ۱۷ میکرومتر) بی‌هوازی است که به صورت آزادانه در بدن موجود زنده و در محیط کشت تولید اسپورها می‌کند. ارگانیسم در کشت به سرعت رشد می‌کند، اگرچه سلول‌های در حال رشد وقتی که در تماس با اکسیژن قرار می‌گیرند به سرعت از بین می‌روند. *کلستریدیوم دیفیسیل* انواعی از اسیدهای چرب فرار را تولید می‌کند که سبب ایجاد بویی خاص شبیه به بوی اصطبل (Barnyard Smell) در کشت می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

کلستریدیوم دیفیسیل دو توکسین تولید می‌کند؛ یک

جدول ۱-۲۷. کلستریدیوم‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
کلستریدیوم (*Clostridium*)	*closter* به معنی دوکی و شبیه دوک.
کلستریدیوم بوتولینوم (*C. botulinum*)	*botulus* معنی سوسیس (اولین شیوع اصلی این بیماری با سوسیس‌هایی که به طور نامناسب دودی شده بودند، مرتبط است).
کلستریدیوم دیفیسیل (*C. difficile*)	*difficile* به معنی سخت و دشوار (اشاره به دشوار بودن رشد و جداسازی باکتری به دلیل حساسیت شدید آن به اکسیژن دارد).
کلستریدیوم پرفرنجنس (*C. perfringens*)	*perfringens* یعنی پیشرفت و نفوذ (با نکروز شدیدا مهاجم بافت مرتبط است).
کلستریدیوم سپتیکوم (*C. septicum*)	*septicum* یعنی فاسد کننده (با سپسیس و مرگ و میر بالا ارتباط دارد).
کلستریدیوم ترتیوم (*C. tertium*)	*tertium* یعنی سوم (از لحاظ تاریخی، این ارگانیسم سومین باکتری بیهوازی شایع جداسازی شده از زخم‌های ناشی از جنگ می‌باشد).
کلستریدیوم تتانی (*C. tetani*)	*tetani* یعنی مرتبط با سختی و فشار است (بیماری ناشی از این ارگانیسم توسط اسپاسم های عضلانی مشخص می‌شود).

انتروتوکسین (Enterotoxin) (توکسین A [Toxin A]) و یک سایتوتوکسین (Cytotoxin) (توکسین B [Toxin B]). انتروتوکسین باعث کموتاکسی نوتروفیل‌ها، تحریک ارتشاح نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلئر به داخل ایلئوم همراه با رهایی سایتوکاین‌ها می‌شود. توکسین A همچنین دارای اثر سایتوپاتیک بوده که این اثر سیتوپاتیک باعث تخریب اتصال محکم سلول به سلول (Cell-cell Junction)، افزایش نفوذپذیری دیواره روده و متعاقبا اسهال می‌گردد. سایتوتوکسین سبب دپلیمریزاسیون (depolymerize) اکتین و در نتیجه تخریب اسکلت سلولی هم در بدن موجود زنده و هم در محیط آزمایشگاه می‌گردد. اگرچه به نظر می‌رسد هر دو توکسین A و B در پاتوژنز بیماری به صورت سینرژیسم عمل کنند اما ایزوله‌های فاقد انتروتوکسین A باز هم

جدول ۲-۲۷. کلستریدیوم‌های بیماری‌زا و بیماری‌های انسانی مرتبط با آن‌ها

گونه‌ها	بیماری انسانی	شیوع
کلستریدیوم دیفیسیل	اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک، کولیت پسودومامبرانوس	شایع
کلستریدیوم پرفرنجنس	عفونت‌های بافت نرم (سلولیت، میوزیت چرکی، گاز گانگرن)، مسمومیت غذایی، انتریت نکروازن، سپتی سمی	شایع
کلستریدیوم سپتیکوم	گاز گانگرن، سپتی سمی	غیرشایع
کلستریدیوم بوتولینوم	بوتولیسم	غیرشایع
کلستریدیوم تتانی	کزاز	غیرشایع
کلستریدیوم ترتیوم	عفونت‌های فرصت طلب	غیرشایع
کلستریدیوم سوردلی	گاز گانگرن، سندروم شوک سپتیک	غیرشایع

* سایر گونه‌های کلستریدیوم نیز در انسان ایجاد بیماری می‌نمایند، اما عمدتا به صورت پاتوژن‌های فرصت طلب می‌باشند. علاوه بر این، برخی گونه‌ها (کلستریدیوم کلستریدیفورم، کلستریدیوم اینوکوم، کلستریدیوم راموزوم) به طور شایع جداسازی می‌شوند اما به ندرت با بیماری ارتباط دارند.

می‌توانند بیماری ایجاد کنند. علاوه بر این، به نظر نمی‌رسد تولید یک یا هر دو توکسین به تنهایی برای ایجاد بیماری کافی باشد (مثلا در کودکان حالت ناقلیت *کلستریدیوم دیفیسیل* و وجود سطوح بالای توکسین شایع است اگرچه بیماری نادر است). پروتئین‌های لایه سطحی (Surface-layer Proteins) باکتریایی در اتصال *کلستریدیوم دیفیسیل* به اپیتلیوم روده (intestinal epithelium) با اهمیت بوده و منجر به تولید موضعی توکسین‌ها و متعاقبا آسیب بافتی می‌گردند.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم دیفیسیل بخشی از فلور نرمال روده تعداد کمی از افراد سالم و بیماران بستری در بیمارستان است. بر خلاف این اعتقاد که بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

کادر ۱-۲۷. بیماری‌های کلستریدیومی: خلاصه‌های بالینی

کلستریدیوم دیفیسیل

اسـهال مرتبـط با آنتـی بیوتیک: معمولا ۵ تـا ۱۰ روز بعد از شـروع درمان آنتـی بیوتیکی (بـه ویژه کلیندامایسـین، پنی‌سـیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها) اسهال حادی ایجاد می‌شود. که ممکن است جزئی و خود محدود شونده یا به صورت طولانی مدت باشد.

کولیت پسـودوممبرانوس: شدیدترین شکل بیماری ناشی از کلسـتریدیوم دیفیسل می‌باشد که همراه با اسهال فراوان، درد شکمی و تب است که در کولونوسکوپی، پلاک‌های نسبتا سفید (غشاء کاذب) در طول بافت سالم کولون مشاهده می‌شود.

کلستریدیوم پرفرنجنس

عفونت‌های بافت‌های نرم

سلولیت: اریتم و ادم موضعی همراه با تشکیل گاز در بافت نرم است و معمولا بدون درد می‌باشد.

میوزیـت چرکی: تجمع چرک در سـطح عضله بدون نکروز عضلانی یا علائم سیستمیک.

میونکروز: تخریب سریع و دردناک بافت عضله است که باعث انتشار سیستمیک و مرگ و میر بالایی می‌گردد.

گاستروانتریت

مسـمومیت غذایی: شروع سـریع دردهای شکمی و اسهال آبکی بدون ایجاد تب، تهوع یا اسـتفراغ می‌باشد. دوره بیماری کوتاه بوده و خود محدود شونده می‌باشد.

انتریـت نکروزان: تخریب نکروز دهنده و حاد ژژنوم همراه با درد شکمی، استفراغ، اسهال خونی و پریتونیت می‌باشد.

کلستریدیوم تتانی

کزاز عمومی: اسپاسم‌های عمومی عضلات و درگیری سیستم عصبی خود مختار در هنگام بیماری شدید (مانند آریتمی قلبی، نوسانات در فشـار خون، تعریق شـدید و دهیدراتاسیون) رخ می‌دهد.

کزاز موضعی: اسپاسـم عضلانی محدود بـه ناحیه موضعی عفونت اولیه است.

کـزاز نوزادان: عفونت نوزادان عمدتا بند ناف را درگیر می‌کند و مرگ و میر بسیار بالایی دارد.

کلستریدیوم بوتولینوم

بوتولیسـم غذایـی: علایم اولیه آن شـامل تاری دید، دهان خشک، یبوسـت و درد شکم است و سـپس ضعف نزولی دو طرفه در عضلات محیطی همراه با فلج شل ایجاد می‌گردد.

بوتولیسم نوزادان: علایم اولیه آن غیر اختصاصی است (مانند یبوسـت، گریه ضعیف، نقص در رشد) که به سمت فلج شل و انسداد تنفسی پیشرفت می‌نماید.

بوتولیسم زخم: علایم بالینی آن شبیه بوتولیسم غذایی است، اما دوره کمون آن طولانی‌تر اسـت و علایم گوارشی آن کمتر گزارش شده‌اند.

بوتولیسـم تنفسی: مواجهه تنفسی با توکسین بوتولینوم منجر به شـروع سریع علائم (فلج شل و نقص ریوی) و مرگ و میر بالا می‌گردد.

بیماری‌های بالینی

تا اواسـط دهه ۱۹۷۰ اهمیـت بالینی کلسـتریدیوم دیفیسـیل مورد توجه قـرار نگرفته بـود (کادر ۱-۲۷ را ببینیـد). این ارگانیسـم بـه ندرت از کشـت‌های مدفوع جداسـازی می‌شـد و نقـش آن در بیماری‌های انسـانی ناشـناخته بود. با این وجود، امروزه مطالعات سیستماتیک به طور واضح نشـان می‌دهند که کلسـتریدیوم دیفیسیل تولیدکننده توکسـین عامل بیماری‌های گوارشی مرتبط با آنتی‌بیوتیک اسـت که این بیماری‌ها از یک اسـهال نسبتا خوش‌خیم و خودمحدودشـونده تا کولیت با غشـاء کاذب شدید و تهدیدکننده زندگی متغیر هستند (شکل‌های ۱-۲۷ و ۲-۲۷)، (مورد بالینی ۱-۲۷).

در سـال ۲۰۰۳، بیماری بوسیله سـویه بسیار بیماریزا (تحت عنوان 027) کلستریدیوم دیفیسیل ایجاد گردید که از به بیماران بستری در بیمارسـتان محدود است، هم‌اکنون مشـخص شـده که بخش عمده‌ای افراد مبتلا به بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل در خارج از بیمارستان بیماری علامت‌دار نشـان می‌دهند. برای اغلب ایـن بیماران، آنها تاریخچه‌ای اخیر از مواجهه با تسـهیلات مراقبت سلامت داشـته‌اند که در آنجا آنها احتمالاً با کلستریدیوم دیفیسیل تمـاس داشـته‌اند و از آنتی‌بیوتیک اسـتفاده کرده‌اند. این بیماری در افرادی کـه آنتی بیوتیک‌ها را مصرف می‌کنند، ایجاد می‌شـود زیرا داروها فلور نرمال روده را تغییر داده و همچنین موجب رشد بیش از حد ارگانیسم‌های نسبتاً مقاوم می‌شوند و یا اینکه بیمار را به کسب کلستریدیوم دیفیسیل از محیط خارج بدن، حسـاس‌تر می‌کنند. اگر کلستریدیوم دیفیسـیل در کولون تکثیر کرده و توکسین‌هایش را تولید کند، بیماری ایجاد می‌گردد.



شکل ۱-۲۷. کولیت وابسته به آنتی بیوتیک‌ها: برش عرضی از لومن کولون به پلاک‌های سـفید از فیبرین، مخاط و سلول‌های التهابی که بر روی مخاط قرمز رنگ روده قرار گرفته‌اند، توجه کنید.

جوامع و بیمارستان‌های کانادا، ایالات متحده و اروپا گزارش شد. این سویه سبب بیماری شدیدتر، میزان مرگ و میر بالا، افزایش خطر عود بیماری و گرفتاری‌های بیشـتر می‌گردد. در ابتدا تصور بر این بود که بیماریزایی افزایش یافته مرتبط با افزایش تولید توکسین همراه با وجود توکسین ثانویه یعنی توکسـین دو جزئی (binary Toxin) می‌باشد. با این وجود اکنون مشـخص شده که بیماریزایی کلستریدیوم دیفیسیل پیچیده‌تر اسـت و نمی‌تواند به ژنوتایپ‌های خاصی محدود باشد، بلکه به ژنوتایپ‌های بیماریزای متعددی مربوط است.

تشخیص آزمایشگاهی

جداسـازی ارگانیسم در کشـت مدفوع، کلونیزاسیون را اثبـات می‌کند، اما دلیلی بر بیماری نمی‌باشـد، بنابراین تشخیص عفونت کلسـتریدیوم دیفیسیل بوسیله شناسایی وجـود انتروتوکسـین (Enterotoxin) یا سایتوتوکسـین (Cytotoxin) در نمونه مدفوع (Stool Specimen) بیماران دارای علایم بالینی تائیدکننده، یا شناسایی ژن‌های توکسین کلستریدیوم دیفیسیل به طور مستقیم در نمونه‌های بالینی به وسـیله تکنیک‌های تکثیر اسیدنوکلئیک، تأیید می‌گردد. آزمایش‌های (assays) تجاری با حساسـیت و اختصاصیت بالا در دسترس می‌باشـند که نتایج را در طی چند ساعت پس از نمونه‌گیری در اختیار قرار می‌دهند.



شکل ۲-۲۷. کولیت وابسته به آنتی بیوتیک ناشی از *کلستریدیوم دیفیسـیل*. برش بافت شناسی کولون، پاسـخ التهابی روده را با مشخصه پلاک (فلش سیاه) که بر روی مخاط سالم روده قرار گرفته (فلش سفید)، نشان می دهد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین).

مورد بالینی ۱-۲۷. کولیت کلستریدیوم دیفیسیل

Limaye و همکاران یک ارائه کلاسیک از بیماری کلستریدیوم دیفیسیل در یک مرد ۶۰ ساله که ۵ سال پیش پیوند کبد دریافت کرده است را ارائه می‌نمایند که به بیمارستان وی جهت ارزیابی درد شـکم و اسهال شدید مراجعه کرده است. سه هفته قبل از پذیرش یک دوره ۱۰ روزه تری‌متوپریم – سولفامتوکسـازول خوراکی به منظور درمان سـینوزیت خود دریافت کرده است. در آزمایش فیزیکی بیمار تبدار بوده و حساسـیت شـکمی متوسطی داشـته است. اسـکن توموگرافی کامپیوتری شکم ضخیم شدن کلون راست را نشـان داده اما آبسه‌ای مشاهده نشده است. کلونوسکوپی پلاک‌های سفیدرنگ متعدد و مخاط اریتروماتوز ناپایدار همراه با کولیت غشـاء کاذب را نشان داده اسـت. درمان تجربی با مترونیـدازول خوراکی و تزریق درون رگی لووفلوکساسـین آغاز شد. ایمونواسی مدفوع برای بررسی توکسین A کلسـتریدیوم دیفیسـیل منفی بود، اما توکسین کلسـتریدیوم دیفیسـیل هم به وسیله کشـت و هم آزمایش سایتوتوکسیته شناسایی شد (انجام فیلتراسیون مدفوعی سبب سایتوتوکسیتی برای کشت‌های سلول می‌شود که توسط آنتی سرم اختصاصی علیه توکسین‌های کلستریدیوم دیفیسیل خنثی می‌گردد). درمان به ونکومایسین خوراکی تغییر داده شد و بیمار با برطرف شـدن اسهال و درد شکمی به درمان پاسخ داد. این مثالی از بیماری شـدید کلستریدیوم دیفیسیل پس از تماس با آنتی‌بیوتیک در بیمار دارای ضعف سیسـتم ایمنی می‌باشد که به صورت تظاهر شـاخص کولیت غشاء کاذب بود. مشکلات تشـخیصی همراه با ایمونواسـی‌ها به خوبی مشخص شده و هم اکنون در حال جایگزین شـدن بـا آزمایش‌های واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز که ژن‌های توکسین را هدف قرار می‌دهند، می‌باشـند. در حال حاضر درمان با مترونیدازول ارجح اسـت، اگرچه ونکومایسین یک جایگزین قابل قبول می‌باشد.



شکل ۳-۲۷. رنگ آمیزی گرم *کلستریدیوم پرفرنجنس* در یک نمونه زخم. به باسیل‌های مستطیلی شکل و حضور تعداد زیادی باسیل‌های رنگ پریده که ظاهرا گرم منفی به نظر میرسند و نیز عدم وجود اسپور و سلول‌های خونی، توجه کنید.

درمان، پیشگیری و کنترل

قطع مصرف آنتی بیوتیک دخیل در ایجاد بیماری (مثلا آمپی سیلین، کلینداماسین و فلوروکینولون‌ها) معمولا در تخفیف بیماری کافی است. با این وجود، درمان اختصاصی با مترونیدازول (Metronidazole) یا ونکومایسین (Vancomycin) برای کنترل اسهال شدید یا کولیت ضروری است. عود بیماری ممکن است در بیش از ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران بعد از اتمام درمان اتفاق بیافتد، زیرا آنتی بیوتیک‌ها تنها اشکال رویشی کلستریدیوم دیفیسیل را از بین می‌برند و اسپورها مقاوم هستند. یک دوره درمانی مجدد با همان آنتی بیوتیک‌ها غالبا موفقیت آمیز است اگرچه عودهای مکرر در برخی بیماران به اثبات رسیده است. یک دستاورد جدید برای درمان بیماری عودکننده آن است که محتویات مدفوع مربوط به فرد سالم دهنده (repoopulate) را به درون روده‌های بیمار مبتلا وارد می‌کنند. موفقیت قابل توجهی به وسیله این پیوندهای مدفوع (Fecal Transplants) شرح داده شده است و بیان‌کننده این حقیقت است که وقتی جمعیت باکتری‌های روده‌ای در فرد سالم حضور دارند. کلستریدیوم دیفیسیل نمی‌تواند ساکن شود. پیشگیری از بیماری دشوار است زیرا ارگانیسم به طور شایع در بیمارستان‌ها، بویژه در نواحی مجاور بیماران آلوده (مانند تخت خواب، حمام) وجود دارد. ریشه کنی اسپورهای کلستریدیوم دیفیسیل دشوار بوده مگر اینکه مراقبت‌های زیادی صورت بگیرد. به



شکل ۴-۲۷. رشد *کلستریدیوم پرفرنجنس* روی بلاد آگار گوسفند. به کلونی‌های صاف و انتشار یابنده و نیز فعالیت همولیتیک ارگانیسم توجه کنید. شناسایی احتمالی *کلستریدیوم پرفرنجنس* می‌تواند از طریق تشخیص ناحیه‌ای از همولیز کامل (ناشی از توکسین تتا) و یک منطقه وسیع از همولیز ناقص (ناشی از توکسین آلفا)، همراه با مورفولوژی مشخص ارگانیسم در زیر میکروسکوپ، صورت گیرد.

همین علت ارگانیسم می‌تواند یک محیط را برای ماه‌های زیادی آلوده کند، و می‌تواند منبع اصلی اپیدمی‌های بیمارستانی بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل باشد.

کلستریدیوم پرفرنجنس

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم پرفرنجنس یک باسیل گرم مثبت بزرگ (۰/۶ تا ۲/۴ × ۱/۳ تا ۱۹ میکرومتر)، چهار گوش بوده (شکل ۳-۲۷) و اسپورهای آن به ندرت در بدن موجود زنده (in vivo) و یا پس از کشت در آزمایشگاه (in vitro) مشاهده می‌شوند که این یک خصوصیت مهم است که این گونه را از دیگر کلستریدیوم‌ها افتراق می‌دهد. همچنین کلونی‌های *کلستریدیوم پرفرنجنس* با توجه به رشد سریع و منتشر شونده آنها روی محیط‌های آزمایشگاهی و ایجاد همولیز روی محیط‌های دارای خون، شاخص می‌باشند (شکل ۴-۲۷). تولید یک یا چند توکسین کشنده بزرگ (Major Lethal) توسط *کلستریدیوم پرفرنجنس* (توکسین‌های آلفا (alpha)، بتا (beta)، اپسیلون (epsilon)

و یوتا (iota)) جهت طبقه بندی ایزوله‌ها به ۵ تیپ (A تا E) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

بیماریزایی و ایمنی

توکسین آلفا (Alpha Toxin)، توسط هر ۵ تیپ *کلستریدیوم پرفرنجنس* تولید می‌شود. این توکسین یک لسیتیناز (Lecithinase) (فسفولیپاز Phospholipase C) C)) بوده که اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها، لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را لیز می‌نماید. این توکسین باعث ایجاد همولیز وسیع، افزایش نفوذپذیری عروقی و خونریزی (که این خونریزی توسط تخریب پلاکت‌ها افزایش می‌یابد)، تخریب بافتی، سمیت کبدی و نقص عملکرد میوکارد قلب (برادی کاردی، کاهش فشار خون) می‌شود. توکسین بتا (Beta Toxin) مسئول انسداد روده، از دست دادن مخاط و تشکیل ضایعات نکروتیک، و پیشرفت به سمت انتریت نکروزان (Necrotizing Enteritis) است. توکسین اپسیلون (Epsilon Toxin)، یک پیش توکسین (Protoxin) است که توسط تریپسین فعال می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری عروق دیواره دستگاه گوارشی می‌شود. توکسین یوتا (Iota Toxin) توسط تیپ E *کلستریدیوم پرفرنجنس* (type E *C. perfringens*) تولید می‌شود. این توکسین فعالیت نکروتیک دارد و نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد.

انتروتوکسین (Enterotoxin) کلستریدیوم پرفرنجنس عمدتا توسط سویه‌های تیپ A تولید می‌شود. تماس انتروتوکسین با تریپسین، فعالیت آن را افزایش می‌دهد. انتروتوکسین در طی فاز تبدیل سلول‌های رویشی به اسپورها هنگامی که سلول‌ها مراحل پایانی تشکیل اسپور (اسپورولاسیون (Sporulation)) را طی می‌کنند در شرایط قلیایی روده کوچک آزاد می‌شود. توکسین رها شده به رسپتورهای موجود در غشاء حاشیه مسواکی اپی‌تلیوم روده کوچک در ایلئوم (در اغلب موارد) و ژژنوم متصل می‌شود، اما به دئودنوم متصل نمی‌گردد. ورود توکسین به غشاء سلول منجر به تغییر نفوذپذیری غشاء و از دست دادن مایعات و یون‌ها می‌گردد. انتروتوکسین همچنین به عنوان یک سوپر آنتی ژن (Superantigen) تحریک کننده فعالیت لنفوسیت T عمل می‌کند.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم پرفرنجنس تیپ A معمولا ساکن مجرای روده انسان‌ها و حیوانات است و به طور گسترده در طبیعت، بویژه خاک و آب آلوده به مدفوع، پراکنده می‌باشد. اسپورها تحت شرایط نامساعد محیطی تولید شده و می‌توانند به مدت طولانی زنده بمانند. سویه‌های تیپ‌های B تا E در خاک زنده نمی‌مانند، اما مجاری روده‌ای حیوانات و گاهی انسان‌ها را کلونیزه می‌کنند. *کلستریدیوم پرفرنجنس* به خصوص تیپ A مسئول انواعی از بیماری‌ها شامل عفونت‌های بافت نرم، مسمومیت غذایی، انتریت نکروزدهنده و سپتی سمی است.

بیماری‌های بالینی

کلستریدیوم پرفرنجنس مسئول ایجاد طیفی از عفونت‌های بافت نرم شامل سلولیت (Cellulitis) (شکل ۵-۲۷)، فاسیت (Fasciitis) یا میوزیت چرکی (Suppurative Myositis) و میونکروز (Myonecrosis) یا گاز گانگرن (Gas Gangrene) همراه با تشکیل گاز در بافت نرم گردند. میونکروز کلستریدیومی (Clostridial Myonecrosis) اغلب توسط کلستریدیوم پرفرنجنس ایجاد می‌شود اگرچه سایر گونه‌ها (مانند *کلستریدیوم سپتیکوم*، *کلستریدیوم هیستولیتیکوم*، *کلستریدیوم نووه‌ای*) نیز می‌توانند این بیماری را ایجاد نمایند. میونکروز کلستریدیومی یک بیماری تهدید کننده زندگی است که پتانسیل بسیار بالای کلستریدیوم‌های هیستوتوکسیک را در ایجاد بیماری نشان می‌دهد. شروع بیماری توسط درد شدید مشخص می‌شود و معمولا در طی یک هفته بعد از ورود کلستریدیوم به درون بافت از طریق ضربه یا جراحی ایجاد می‌شود. متعاقب آن سریعا نکروز عضلانی وسیع، شوک و نقص کلیوی ایجاد می‌شود و مرگ اغلب دو روز پس از شروع علایم روی می‌دهد. آزمایشات ماکروسکوپی عضله، بافت نکروتیک مرده را نشان می‌دهد. گاز موجود در بافت ناشی از فعالیت متابولیکی باکتری‌های سریع تکثیر یابنده است (از اینرو گاز گانگرن نامیده می‌شود). رنگ‌آمیزی گرم بافت یا اگزودا جمع‌آوری شده از زخم بیمار مبتلا به میونکروز *کلستریدیوم پرفرنجنس*، تعداد زیادی از باسیل‌های گرم مثبت و چهار گوش را در غیاب سلول‌های التهابی نشان می‌دهد (بعلت لیز شدن سلول‌های التهابی توسط توکسین‌های کلستریدیومی). توکسین‌های

مـورد بالینی ۲-۲۷. گاسـتروانتریت کلسـتریدیوم پرفرنجنس

مراکـز کنتـرل و پیشـگیری از بیماری گزارشـی از طغیان گاسـتروانتریت کلسـتریدیوم پرفرنجنس ناشـی از مصرف گوشـت گاو نمک سود شده در جشـن روز سنت پاتریک را اعلام کرد. در ۱۸ مارس سال ۱۹۹۳، ۱۵ نفر با اداره بهداشت شهر کلیولند تماس گرفتند که این افراد بعد از خوردن گوشت گاو خریداری شـده از یک اغذیه فروشی بیمار شده بودند. بعد از اینکه این شـیوع به اطلاع عموم مردم رسید، ۱۵۶ نفر که سـابقه مشابهی داشتند با اداره بهداشت تماس گرفتند. علاوه بر سـابقه اسـهال، ۸۸ درصد افراد از دردهای شکمی و ۱۳ درصد از اسـتفراغ شکایت داشتند که حدودا ۱۲ ساعت پس از خوردن گوشـت ایجاد شده بود. تحقیقات نشان داد که در روز ۱۲ مارس، ۱۴۰۰ پوند گوشـت گاو خام و نمک سـود از این اغذیه فروشـی خریداری شده است. این رستوران بخش‌هایی از این گوشت نمک سـود را به مدت ۳ ساعت آب پز کرده و اجازه داده بود در دمای اتاق خنک شـود. سپس گوشت‌ها را در یخچال نگهداری کردند. در ۱۶ و ۱۷ مارس این گوشت‌ها را از یخچال خارج کرده و در دمای ۴۸/۸ درجه سـانتی‌گراد حرارت داده و سـپس مصرف شـده بودند. در کشت گوشت، بیش از 10^5 در هر گرم کلونی کلسـتریدیوم پرفرنجنس رشد نمود. اداره بهداشـت توصیه نمود که اگر گوشت سریعا بعد از پخت مصرف نشـود، باید آن را سریعا در کنار یخ، خنک کرده و در یخچال نگهداری شود. قبل از اینکه گوشت مصرف شود باید آن را حداقل در دمای ۷۴ درجه سانتی‌گراد حرارت دهیم تا انتروتوکسین حساس به حرارت آن تخریب شود.

کلسـتریدیومی به طور مشـخص باعث همولیز وسـیع و خونریزی می‌گردند (کادر ۱-۲۷ را ببینید).

مسـمومیت غذایـی کلسـتریدیومی (Clostridial Food Poisoning) (مورد بالینی ۲-۲۷)، یک مسـمومیت (Intoxication) نسبتاً شایع اما کمتر شناسایی شده می‌باشد که بوسیله (۱) دوره کمون کوتاه (۸ تا ۱۲ ساعت)، (۲) علایم بالینی شامل درد شکمی و اسهال آبکی اما بدون تب، تهوع و اسـتفراغ، و (۳) پایداری دوره بالینی کمتر از ۲۴ ساعت، مشـخص می‌شـود. بیماری از طریق خوردن محصولات گوشـتی (گوشـت گاو، جوجـه، بوقلمون، آب گوشـت) آلوده به تعداد زیادی (10^8 تا 10^9 ارگانیسـم) کلستریدیوم پرفرنجنس تیپ A تولیدکننده انتروتوکسین ایجاد می‌شود. نگهـداری غذاهای آلـوده در دماهای کمتـر از ۶۰ درجه سانتی‌گراد (درجه حرارت ۴۶ درجه سانتی‌گراد اپتیمم است)



شکل ۵-۲۷. سلولیت کلسـتریدیومی. کلستریدیوم‌ها می‌توانند در هنـگام جراحی یا صدمات تروماتیک وارد بافت شـوند. این بیمار از شکستگی ناحیه درشـت نی رنج می‌برد. پنج روز بعد از ایجاد آسیب، پوست بدنش تغییر رنگ داده و تاول و نکروز ایجاد گردید. اگزودای سـرمی ـ خونی و گاز زیر جلدی وجود دارد، اما هیچ مدرکی دال بر نکروز عضلانی وجود نداشت. این بیمار بدون هیچ عارضه‌ای بهبود یافت.

به اسپورها اجازه می‌دهد تا در فرایندهای پختن زنده مانده و به فرم رویشـی تبدیل شـده و به میزان بالا تکثیر یابند. یخچال گذاری سـریع غذاها بعد از تهیه، از رشد باکتریایی جلوگیری می‌کند. همچنین، دوباره گرم کردن غذا تا دمای ۷۴ درجه سـانتی‌گراد می‌تواند انتروتوکسـین حساس به حرارت (Heat-labile Enterotoxin) را تخریب کند.

انتریـت نکـروزان (Necrotizing Enteritis)

(انتریت نکروتیـک (Enteritis Necroticans) یا پیگ بل (Pig-bel) نیز نامیده می‌شـود)، یک فرایند نکروز دهنده نادر در ژژنوم (jejunum) اسـت که بوسیله درد شـدید شـکمی، اسـتفراغ، اسـهال، زخمی شـدن روده کوچک (Small Intestine)، و سوراخ شدن دیواره روده و منجر شونده به پریتونیت و شوک، مشخص می‌شود. میزان مرگ و میر در مبتلایان به این بیماری به ۵۰ درصد می‌رسد. توکسین بتا (Beta Toxin) تولید شده توسط *کلستریدیوم پرفرنجنس* تیپ C (*C. perfringens* type C) مسئول این بیماری است. انتریت نکروزان (Necrotizing Enteritis) در پاپوآ گینه نو از همه جا شـایع‌تر بوده و موارد اسـپورادیک آن از سایر کشورها

گزارش شــده است. این بیماری ناشی از عادت‌های غذایی جمعیت اســت، به طوریکه در همه جا بیماری می‌تواند به دنبال مصرف گوشــت خام خوک همراه با ســیب زمینی شــیرین [Sweet Potatoes] رخ دهــد. ســیب زمینی‌های شــیرین حاوی مهار کننده تریپســین مقــاوم به حرارت (Heat–resistant Trypsin Inhibitor) می‌باشند که باعث محافظت از توکســین بتا، در برابر غیر فعال شــدن توسط تریپسین می‌شوند. دیگر فاکتورهای خطر برای این بیماری، شامل تماس با تعداد زیادی از ارگانیسم‌ها و سوء تغذیه (که همراه با از دســت دادن فعالیت پروتئولیتیک (Proteolytic Activity) مورد نیاز جهت غیر فعال کردن توکسین است) می‌باشند.

جداسازی *کلســتریدیوم پرفرنجنس* یا دیگر گونه‌های کلستریدیومی در کشــت‌های خون می‌تواند هشدار دهنده باشــد. با این وجود، بیش از نیمی از ایزوله‌ها از نظر بالینی بی‌اهمیت هستند و نشان دهنده باکتریمی گذرا یا به احتمال زیاد آلودگی کشت با کلستریدیوم‌های کلونیزه کننده پوست می‌باشد. بیماران مبتلا به سپتی سمی از نظر بالینی پیچیده کننده سایر عفونت‌ها (مانند میونکروز، انتریت نکروزدهنده) اســت و به صورت تیپیک همراه با همولیز شــدید و شوک سپتیک نابودکننده به صورت دراماتیک وجود خواهد داشت.

تشخیص آزمایشگاهی

آزمایشگاه نقش تائیدی در تشخیص بیماری‌های بافت نرم کلســتریدیومی دارد، زیرا درمان باید سریعا آغاز شود. شناسایی میکروسکوپی باسیل‌های گرم مثبت در نمونه‌های بالینی و معمولاً، عدم وجود لکوسیت‌ها، می‌تواند یافته‌های بسیار مفیدی باشند، زیرا این ارگانیسم‌ها دارای مورفولوژی مشــخصی می‌باشــند. همچنین کشــت این باکتری‌های بی‌هوازی نســبتا ســاده اســت. تحت شــرایط مناسب، *کلستریدیوم پرفرنجنس* هر ۸ تا ۱۰ دقیقه تقسیم می‌شود، به طوری که رشــد ارگانیسم را در محیط‌های حاوی آگار یا کشت خون می‌توان بعد از چند ساعت انکوباسیون تشخیص داد. نقش *کلســتریدیوم پرفرنجنس* در ایجاد مســمومیت غذایی از طریق جداسازی بیش از 10^5 ارگانیسم در هر گرم از غذا یا بیش از 10^6 باکتری در هر گرم از مدفوع جمع‌آوری شده پس از یک روز از زمان شروع بیماری، اثبات می‌گردد.

همچنین آزمایشــات ایمنولوژیک (Immunoassays) برای تشــخیص انتروتوکســین در نمونه‌های مدفوعی طراحی شده‌اند، با این وجود، مســمومیت غذایی کلستریدیومی به صورت بالینی تشــخیص داده می‌شود و کشت یا آزمایشات ایمنولوژیک به طور معمول جهت این تشــخیص استفاده نمی‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

عفونت‌های بافت نرم ناشی از *کلستریدیوم پرفرنجنس* از قبیل میوزیت چرکی و میونکروز باید به صورت تهاجمی توســط دبریدمــان جراحــی (Surgical Debridement) و درمان بــا پنی‌سیلین دوز بــالا (High–dose Penicillin Therapy) درمان شــوند. درمان با اکســیژن فشــار قوی برای کنترل این عفونت‌ها اســتفاده می‌شــود، با این حال، ارزش درمانی آن اثبات نگردیده اســت. همچنین درمان با آنتی ســرم علیه توکســین آلفا موفقیت آمیز نبوده و دیگر در دســترس نمی‌باشــد. علیرغم همه تلاش‌های درمانی، پیش‌آگهی بیماری در مبتلایــان به این بیماری‌ها، ضعیف است و میزان مرگ و میر از ۴۰ درصد تا تقریبا ۱۰۰ درصد گزارش شده است. عفونت‌های موضعی و خفیف بافت‌های نرم را می‌توان با جراحی و پنی‌سیلین به طور موفقیت‌آمیزی درمان نمود.

مسمومیت غذایی کلستریدیومی به وسیله رهیدراسیون مجــدد دهانــی و در موارد شــدید جایگزینــی مایعات و الکترولیت‌ها از طریق درون عروقی مدیریت می‌شود. درمان آنتی‌بیوتیکی توصیه نمی‌شــود، زیرا این یک بیماری خود محدود شونده (Self–limiting Disease) است (یعنی اسهال باعث شســتن باکتری‌ها و بیرون راندن آن‌ها از روده شده و فلورنرمال روده مجدداً خودشــان را جایگزین می‌نمایند).

جلوگیری از تماس با *کلســتریدیوم پرفرنجنس* مشکل می‌باشــد، زیرا ارگانیســم در همه جا پراکنده است. جهت ایجاد بیماری ورود ارگانیســم‌ها به داخل بافت‌های مرده و حفظ یک محیط بی‌هوازی مطلوب برای رشــد باکتری‌ها لازم است. بنابراین مراقبت صحیح از زخم و استفاده معقول از آنتی بیوتیک‌های پیشــگیری کننــده می‌تواند از اغلب عفونت‌ها جلوگیری نماید.

کلستریدیوم تتانی

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم تتانی یک باسیل بزرگ (۰/۵ تا ۲ × ۲ تا ۱۸ میکرومتر)، متحرک (Motile) و اسپوردار است. ارگانیسم اسپورهای گرد و انتهایی (Round Terminal Spores) تولید می‌کند که به آن ظاهری شبیه به چوب طبل (Drumstick) می‌دهد. برخلاف *کلستریدیوم پرفرنجنس*، *کلستریدیوم تتانی* سخت رشد است، زیرا ارگانیسم شدیدا به سمیت اکسیژن حساس می‌باشد و زمانیکه رشد باکتری بر روی محیط حاوی آگار بررسی می‌شود به جای کلونی‌های مجزا، بصورت یک فیلم در سراسر سطح آگار مشاهده می‌شود. باکتری‌ها پرتئولیتیک بوده اما نمی‌توانند کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمایند.

بیماریزایی و ایمنی

اگرچه سلول‌های رویشی *کلستریدیوم تتانی* در مواجهه با اکسیژن سریعا از بین می‌روند، اما تشکیل اسپور به ارگانیسم اجازه می‌دهد تا در نامساعدترین شرایط زنده بماند. مسئله مهمتر این است که *کلستریدیوم تتانی* می‌تواند دو توکسین تولید کند: یک همولیزین حساس به اکسیژن (Oxygen-labile Hemolysin) (تتانولیزین (Tetanolysin)) و یک نوروتوکسین حساس به حرارت (Heat-labile Neurotoxin) کد شونده به وسیله پلاسمید (تتانواسپاسمین (Tetanospasmin)). پلاسمید حامل ژن تتانواسپاسمین به صورت غیر کونژوگه (Nonconjugative) است، بنابراین یک سویه غیر سمی *کلستریدیوم تتانی* را نمی‌تواند به یک سویه سم زا تبدیل نماید. تتانولیزین از لحاظ سرولوژیک با استرپتولیزین O و همولیزین‌های کلستریدیوم پرفرنجنس و *لیستریا مونوسایتوژنز* ارتباط دارد. اهمیت بالینی تتانولیزین ناشناخته است، زیرا بوسیله اکسیژن و کلسترول سرم مهار می‌شود.

تتانواسپاسمین در طی فاز ثابت رشد (Stationary Phase of Growth) تولید می‌شود و در زمان لیز سلول آزاد می‌گردد. این توکسین مسئول علایم بالینی کزاز است. تتانواسپاسمین (یک توکسین A-B) بصورت یک پپتید ۱۵۰۰۰۰ دالتونی سنتز می‌شود که در هنگام آزاد شدن این نوروتوکسین از سلول، بوسیله پروتئاز اندوژن (Endogenous Protease) به یک زیر واحد سبک (زنجیره A) و یک زیر واحد سنگین (زنجیره B) شکسته می‌شود. زنجیره سبک و سنگین بوسیله یک پیوند دی‌سولفیدی (Disulfide Bond) و پیوندهای غیر کووالان به همدیگر متصل هستند. دومین متصل شونده به کربوهیدرات بخش کربوکسیل انتهایی زنجیره سنگین (Heavy Chain) (۱۰۰۰۰۰ دالتون)، به گیرنده‌های اختصاصی اسید سیالیک (مانند پلی سیالوگانگلیوزیدها (Polysialogangliosides)) و گلیکوپروتئین‌های مجاور روی سطح سلول‌های اعصاب نورون‌های حرکتی متصل می‌شود. مولکول کامل توکسین بصورت دست نخورده وارد وزیکول‌های اندوزومی شده و از آکسون نرون به نورون‌های حرکتی واقع در طناب نخاعی انتقال می‌یابد. در این مکان، اندوزوم اسیدی شده و باعث تغییر ساختاری در N- ترمینال زنجیره سنگین می‌شود که نهایتا منجر به ورود آن به غشاء اندوزومی و ورود زنجیره سبک (Light Chain) به درون سیتوزول سلول می‌گردد. زنجیره سبک یک اندوپپتیداز روی (Zinc Endopeptidase) است و پروتئین‌های اصلی درگیر در انتقال و رهایی نوروترانسمیترها را برش می‌دهد. به طور اختصاصی، تتانواسپاسمین پروتئین‌های تنظیم کننده آزاد سازی نوروترانسمیترهای مهاری گلیسین (Glycine) و گاما آمینوبوتیریک اسید (Gamma-aminobutyric acid [GABA]) را غیر فعال می‌کند. این عمل باعث می‌شود که فعالیت تحریک سیناپسی در نورون‌های حرکتی از کنترل خارج شده و فلج اسپاستیک (spastic paralysis) ایجاد گردد. اتصال توکسین برگشت ناپذیر است، به طوری که بهبود وضعیت بیماری بستگی به تشکیل پایانه‌های آکسونی جدید دارد.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم تتانی در همه جا پراکنده است. این باکتری در خاک حاصلخیز وجود داشته و بصورت موقت در دستگاه گوارش بسیاری از حیوانات و نیز انسان‌ها کلونیزه می‌شود. شکل رویشی *کلستریدیوم تتانی* شدیدا به سمیت اکسیژن حساس است، اما این ارگانیسم به سادگی ایجاد اسپور نموده و می‌تواند برای مدت طولانی در طبیعت زنده بماند. این بیماری در ایالات متحده تقریبا نادر است، زیرا به

مورد بالینی ۳-۲۷. کزاز

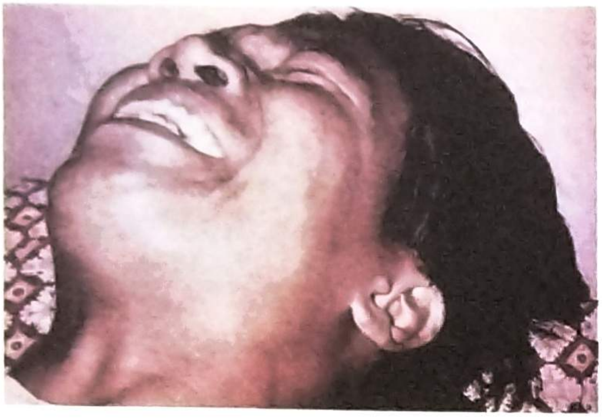
مطالب زیر، توصیف کننده تاریخچه تیپیک از یک بیمار مبتلا به کزاز است. پیرمردی ۸۶ ساله سه روز قبل در هنگام باغبانی تراشه چوب به دست راستش وارد شد و جهت مراقبت از زخم به نزد پزشک مراجعه نمود. او با توکسوئید کزاز یا ایمونوگلوبولین تتانوس (TIG) درمان نشده بود. هفت روز بعد، او دچار فارنژیت شد و بعد از سه روز دیگر، او را در حالی که دچار بلع سخت بود و به سختی می‌توانست صحبت کند و نفس بکشد و دارای درد قفسه سینه بود در بیمارستان بستری نمودند. او با تشخیص سکته مغزی در بیمارستان بستری شد. در چهارمین روز از پذیرش در بیمارستان، او دچار سفتی گردن و نارسایی تنفسی شد که جهت رفع این نارسایی تنفسی نیاز به تراکئوستومی و تهویه مکانیکی داشت. او به بخش مراقبت‌های ویژه پزشکی انتقال یافت. علیرغم درمان با توکسوئید و ایمونوگلوبولین کزاز، بیمار بعد از یک ماه از پذیرش در بیمارستان جان سپرد. این مورد بالینی نشان میدهد که *کلستریدیوم تتانی* در خاک سراسر جهان وجود دارد و می‌تواند زخم‌های تقریبا کوچک را آلوده کند و در بیماران درمان نشده می‌تواند به سمت بیماری عصبی شدید پیشرفت نماید.

واسطه واکسیناسیون، ایمنی قابل‌توجهی ایجاد می‌شود. در سال ۲۰۱۷ تنها ۳۳ مورد گزارش شد و بیماری عمدتا در بیماران مسن که سیستم ایمنی ضعیفی دارند، رخ می‌دهد. با این وجود، کزاز هنوز مسئول بسیاری از مرگ و میرها در کشورهای در حال توسعه (جایی که واکسیناسیون در دسترس نبوده یا اقدامات پزشکی ضعیفی دارند) می‌باشد. تخمین زده می‌شود که بیش از یک میلیون مورد بیماری در سراسر جهان اتفاق می‌افتد و میزان مرگ و میر آن از ۳۰ تا ۵۰ درصد متغیر است. حداقل نیمی از این موارد مرگ و میر در نوزادان رخ می‌دهد.

بیماری‌های بالینی

دوره کمون کزاز از چند روز تا چند هفته متغیر است. دوره کمون به فاصله عفونت زخم اولیه از سیستم اعصاب مرکزی بستگی دارد (کادر ۱-۲۷ را ببینید، مورد بالینی ۳-۲۷).

کزاز عمومی (Generalized Tetanus) شایع‌ترین شکل بیماری است. درگیری عضلات ماضغه (تریسموس (Trismus) یا فک قفل شده (Lockjaw)) علامت شاخص در اکثر بیماران است. لبخند تمسخر آمیز [Sardonic Smile]



شکل ۶-۲۷. اسپاسم صورت و رزوس ساردنیکوس در یک بیمار مبتلا به کزاز.



شکل ۷-۲۷. کودک مبتلا به کزاز و اپیستوتونوس ناشی از اسپاسم‌های مداوم عضلات پشت.

ناشی از انقباض دایمی عضلات صورت است و به عنوان روزوس *ساردنیکوس* (risus sardonicus) شناخته می‌شود (شکل ۶-۲۷). سایر علایم اولیه شامل جاری شدن آب از دهان، تعریق، تحریک پذیری و اسپاسم‌های پایدار کمر (*اپیستوتونوس* (Opisthotonos)) می‌باشند (شکل ۷-۲۷). در بیماران مبتلا به بیماری شدیدتر، سیستم عصبی خودکار گرفتار می‌شود و علایم آن شامل آریتمی قلبی، تغییرات در فشار خون، تعریق فراوان و دهیدراتاسیون است.

کزاز موضعی (Localized Tetanus) شکل دیگری از بیماری ناشی از *کلستریدیوم تتانی* است که در این حالت، بیماری محدود به سیستم عضلانی در محل عفونت اولیه می‌باشد. کزاز سری (Cephalic Tetanus) فرم دیگری از کزاز است که در آن مکان اولیه عفونت، سر می‌باشد. برخلاف پیش‌آگهی بیماران مبتلا به کزاز لوکالیزه، پیش آگهی مبتلایان به کزاز سفالیک بسیار ضعیف است.

کزاز نوزادان (Neonatal Tetanus) (تتانوس نئوناتوروم (Tetanus Neonatorum)) معمولا با یک عفونت اولیه در بند ناف مرتبط است که به سمت فرم ژنرالیزه پیشرفت می‌کند. میزان مرگ و میر در نوزادان بیش از ۹۰ درصد است و در نوزادانی که از مرگ نجات یافته‌اند نواقص پیشرونده‌ای وجود دارد. این بیماری به طور تقریبی منحصراً در کشورهای در حال توسعه می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص کزاز شبیه اغلب بیماری‌های کلستریدیومی دیگر، بر پایه علایم بالینی است. تشخیص میکروسکوپی کلستریدیوم تتانی یا جداسازی آن از کشت مفید است، اما اغلب موفقیت‌آمیز نمی‌باشد. نتایج کشت تنها در حدود ۳۰ درصد از مبتلایان به کزاز مثبت است زیرا بیماری می‌تواند توسط تعداد کمی از ارگانیسم‌ها ایجاد شود و باکتری‌های کند رشد در معرض هوا سریعا از بین می‌روند. توکسین کزاز و آنتی بادی‌های ضد توکسین هیچکدام در بیماران قابل شناسایی نمی‌باشند، زیرا توکسین سریعاً به نورون‌های حرکتی متصل شده و وارد آن‌ها می‌شود. اگر این باکتری از محیط کشت جداسازی شود، با استفاده از تست خنثی‌سازی آنتی‌توکسین کزاز در موش می‌توان تولید توکسین توسط ایزوله را تائید کرد (این روش تنها در آزمایشگاه‌های رفرانس بهداشت عمومی انجام می‌شود).

درمان، پیشگیری و کنترل

میزان مرگ و میر ناشی از کزاز در طول قرن گذشته به صورت پایدار کاهش یافته است، که این کاهش مرگ و میر تا حدود زیادی ناشی از کاهش بروز بیماری در ایالات متحده می‌باشد. بیشترین میزان مرگ و میر در نوزادان و در بیمارانی که دوره کمون کمتر از ۱ هفته دارند، می‌باشد.

درمان کزاز نیازمند دبریدمان زخم اولیه (که ممکن است بی‌اهمیت بنظر برسد)، استفاده از پنی‌سیلین یا مترونیدازول به منظور از بین بردن باکتری‌ها و کاهش تولید توکسین، ایمونیزاسیون غیرفعال با ایمونوگلوبولین انسانی کزاز جهت خنثی نمودن توکسین متصل نشده و واکسیناسیون با توکسوئید کزاز می‌باشد، زیرا عفونت سبب ایجاد ایمنی نمی‌شود. مترونیدازول و پنی‌سیلین فعالیت یکسانی بر علیه *کلستریدیوم تتانی* دارند، با این وجود، برخی درمان با مترونیدازول را پیشنهاد می‌کنند، زیرا پنی‌سیلین همانند تتانواسپاسمین، فعالیت GABA را مهار نموده که می‌تواند سبب تحریک‌پذیری سیستم اعصاب مرکزی گردد. توکسین‌های متصل به انتهاهای عصبی، در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مصون می‌مانند. بنابراین اثرات توکسیک باید به طور علامتی کنترل شود، تا زمانیکه تنظیم نرمال انتقال سیناپسی به حال اولیه برگردد. واکسیناسیون با سه دوز متوالی از توکسوئید کزاز و متعاقب آن با دوزهای یادآور به فاصله هر ۱۰ سال یکبار جهت پیشگیری کزاز بسیار موثر است.

کلستریدیوم بوتولینوم

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم بوتولینوم عامل اتیولوژیک بوتولیسم بوده، و شامل یک گروه ناهمگون از باسیل‌های بزرگ (۰/۶ تا ۱/۴ × ۳ تا ۲۰/۲ میکرومتر)، سخت رشد، اسپوردار و بی‌هوازی است. این باکتری‌ها بر اساس خصوصیات فنوتیپی و ژنتیکی به چهار گروه طبقه بندی می‌شوند و قطعا نشان دهنده چهار گونه مجزا است که به لحاظ تاریخی در یک گونه واحد طبقه‌بندی شده‌اند. از لحاظ آنتی ژنی، هفت *توکسین بوتولینوم* (A تا G) توصیف شده است و بیماری انسان مرتبط با تیپ‌های A ، B ، E و F می‌باشد. سایر گونه‌های کلستریدیومی که توکسین‌های بوتولینوم (Botulinum Toxins) را تولید می‌کنند شامل *کلستریدیوم بوتیریکوم* (تیپ E توکسین (type E toxin))، *کلستریدیوم باراتی* (تیپ F توکسین (type F toxin)) و *کلستریدیوم آرجنتیننس* (تیپ G توکسین (type G toxin)) می‌باشند. کلستریدیوم بوتیریکوم (*C. butyricum*) و *کلستریدیوم باراتی* (*C. baratii*) به ندرت با ایجاد بیماری در انسان ارتباط دارند و *کلستریدیوم آرجنتیننس* (*C. argentinense*) از نظر ایجاد بیماری در انسان به طور قطعی تأیید نشده است.

بیماریزایی و ایمنی

همانند توکسین کزاز، توکسین *کلستریدیوم بوتولینوم*

یک پروتئین پیش ساز ۱۵۰۰۰۰ دالتونی (توکسین A-B) است که حاوی یک زیر واحد کوچک (زنجیره A یا سبک) با فعالیت اندوپپتیداز روی، و یک زیر واحد بزرگ غیر سمی (زنجیره B یا سنگین) است. برخلاف نوروتوکسین کزاز، توکسین *کلستریدیوم بوتولینوم* با پروتئین‌های غیر توکسینی (Nontoxic proteins) ترکیب شده است که باعث محافظت از نوروتوکسین در طی عبور از مجرای گوارشی می‌گردند (این پروتئین‌های غیر توکسینی برای محافظت نوروتوکسین کزاز ضروری نیستند). بخش کربوکسیل انتهایی از زنجیره سنگین توکسین بوتولینوم به گیرنده‌های اختصاصی اسید سیالیک و گلیکوپروتئین‌های (این گلیکوپروتئین‌ها با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی تتانواسپاسمین تفاوت دارند) موجود بر روی سطح نورون‌های حرکتی اتصال می‌یابد و باعث تحریک اندوسیتوز مولکول توکسین می‌گردد. همچنین، برخلاف تتانواسپاسمین، نوروتوکسین بوتولینوم در محل اتصال عصب - عضله باقی می‌ماند. اسیدی شدن اندوزوم باعث تحریک N- ترمینال زنجیره شده و از این طریق سبب رهایی زنجیره سنگین از زنجیره سبک می‌شود. سپس اندوپپتیداز بوتولینوم پروتئین‌های تنظیم کننده رهاسازی استیل کولین را غیر فعال می‌نماید و سبب مهار نوروترانسمیترها در سیناپس‌های کولینرژیک اعصاب محیطی می‌شود. از آنجایی که استیل کولین (Acetylcholine) برای تحریک و انقباض عضله لازم است، علایم بالینی بوتولیسم بصورت فلج شل (Flaccid Paralysis) بروز می‌نماید. همانند کزاز، بهبودی پس از بوتولیسم نیازمند بازسازی مجدد پایانه‌های عصبی است.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم بوتولینوم معمولا از نمونه‌های خاک و آب سراسر جهان جدا می‌شود. در ایالات متحده، سویه‌های تیپ A غالبا در خاک خنثی یا قلیایی غرب رودخانه میسی سی پی یافت می‌شوند و سویه‌های تیپ B عمدتا در بخش شرقی کشور ایالات متحده در خاک‌های آلی و غنی وجود دارند و سویه‌های تیپ E فقط در خاک مرطوب دیده می‌شوند. اگرچه *کلستریدیوم بوتولینوم* معمولا در خاک وجود دارد، اما بیماری در ایالات متحده شایع نمی‌باشد به

مورد بالینی ۴-۲۷. بوتولیسم غذایی مرتبط با آب هویج تجاری

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، طغیانی از بوتولیسم غذایی مرتبط با آب هویج آلوده را گزارش نمود. در ۸ سپتامبر سال ۲۰۰۶، سه بیمار به بیمارستانی در واشینگتن (جورجیا) با فلجی اعصاب جمجمه و فلج شل نزولی و پیشرونده و در نتیجه نارسایی تنفسی، مراجعه نمودند. بیماران در روز قبل از مراجعه، غذای مشترکی را مصرف نموده بودند. از آنجایی که احتمال وجود بوتولیسم بود، بیماران با آنتی توکسین بوتولینوم درمان شدند. بیماران هیچ پیشرفتی در علایم عصبی خود نداشتند، اما آن‌ها همچنان در بیمارستان بستری ماندند و از ونتیلاتور (تهویه) استفاده نمودند. در تحقیقات مشخص شد که بیماران از آب هویج آلوده تولید شده توسط فروشندگان تجاری استفاده کرده بودند. توکسین بوتولینوم تیپ A در سرم و مدفوع هر سه بیمار و در باقیمانده آب هویج شناسایی شد. همچنین بیمار دیگری در فلوریدا به دلیل اختلال تنفسی و فلج نزولی (پایین رو) بعد از نوشیدن آب هویج در بیمارستان بستری بود. از آنجایی که آب هویج محتوای اسیدی کمی دارد (pH=۶)، اسپورهای *کلستریدیوم بوتولینوم* می‌توانند زایا شوند و در صورتی که آب هویج آلوده در دمای اتاق نگهداری شود، توکسین تولید کنند.

طور کلی ۱۷۷ مورد از جمله ۱۳۷ مورد بوتولیسم نوزادی در سال ۲۰۱۷ گزارش شده است.

چهار شکل از بوتولیسم شناسایی شده است (۱) بوتولیسم غذایی یا کلاسیک، (۲) بوتولیسم نوزادان، (۳) بوتولیسم زخم، و (۴) بوتولیسم استنشاقی. در ایالات متحده، سالانه کمتر از ۲۵ مورد از بوتولیسم غذایی مشاهده می‌شود، که غالبا به دلیل مصرف کنسروهای خانگی (توکسین‌های تیپ‌های A و B) و گاهی نیز با مصرف ماهی کنسرو شده (توکسین تیپ E) ایجاد می‌شوند. ظاهر غذا ممکن است فاسد نباشد اما حتی یک چشیدن جزئی می‌تواند سبب ایجاد بیماری بالینی کامل گردد. بوتولیسم نوزادان شایع‌تر می‌باشد (اگرچه سالیانه کمتر از ۱۰۰ مورد گزارش می‌شود) و با مصرف غذاهای آلوده به اسپور بوتولینوم (عسل، پودر شیر خشک) و بلع خاک و غبار آلوده به اسپور (امروزه شایع‌ترین منبع تماس نوزاد با بوتولیسم است) ارتباط دارد. بروز بوتولیسم زخم ناشناخته است، اما

این بیماری بسیار نادر می‌باشد. بوتولیسم استنشاقی یکی از با اهمیت‌ترین موضوعاتی است که در بیوتروریسم مورد توجه قرار می‌گیرد. توکسین بوتولیسم به صورت آئروسل تغلیظ می‌شود و در سلاح‌های بیولوژیک استفاده می‌گردد. در این حالت سریعا بیماری استنشاقی ایجاد می‌گردد و قابلیت ایجاد مرگ و میر بالایی دارد.

بیماری‌های بالینی

بیماران مبتلا به بوتولیسم غذایی (مورد بالینی ۴-۲۷) معمولا ۱ تا ۳ روز بعد از مصرف غذاهای آلوده دچار سرگیجه و ضعف می‌شوند. علایم اولیه شامل تاری دید همراه با گشاد شدن کامل مردمک، خشک شدن دهان (نشان دهنده اثرات آنتی کولینرژیک توکسین)، یبوست و درد شکم می‌باشد. تب (Fever) وجود ندارد. در مبتلایان به بیماری پیشرونده، ضعف به صورت دو طرفه پایین رونده در عضلات محیطی ایجاد می‌شود (فلج شل) و مرگ در اکثر موارد به فلج تنفسی نسبت داده می‌شود. بیماران در طول بیماری دچار بی‌حسی می‌شوند. علیرغم کنترل شدید وضعیت بیمار، ممکن است پیشرفت بیماری ادامه یابد، زیرا اتصال نوروتوکسین غیر قابل برگشت بوده و به مدت طولانی باعث مهار رهاسازی نوروترانسمیترهای تحریک کننده می‌شود. غالبا بهبودی کامل بیماران نیازمند ماه‌ها تا سال‌ها زمان می‌باشد و یا اینکه به بازسازی انتهاهای عصبی که تحت تاثیر توکسین بوده اند، وابسته است. میزان مرگ و میر در مبتلایان به بوتولیسم غذایی که زمانی تا ۷۰ درصد نیز رسیده بود، امروزه به دلیل مراقبت‌های حمایتی بهتر مخصوصا در مورد کنترل عوارض تنفسی این میزان به ۵ تا ۱۰ درصد کاهش یافته است (کادر ۱-۲۷ را ببینید).

بوتولیسم نوزادی (مورد بالینی ۵-۲۷) اولین بار در سال ۱۹۷۶ شناسایی شد و امروزه شایع‌ترین شکل بوتولیسم در ایالات متحده است. بر خلاف بوتولیسم غذایی، این بیماری در بدن توسط نوروتوکسین حاصل از کلستریدیوم بوتولینوم کلونیزه شده در دستگاه گوارش (GI) نوزادان، ایجاد می‌گردد. اگرچه بالغین نیز توسط رژیم غذایی در معرض ارگانیسم هستند، اما کلستریدیوم بوتولینوم نمی‌تواند در روده‌های آن‌ها زنده مانده و تکثیر یابد. با این وجود در غیاب میکروب‌های رقابتی روده، این باکتری می‌تواند در دستگاه گوارشی نوزادان جایگزین شود. معمولا این بیماری،

مورد بالینی ۵-۲۷. بوتولیسم نوزادی

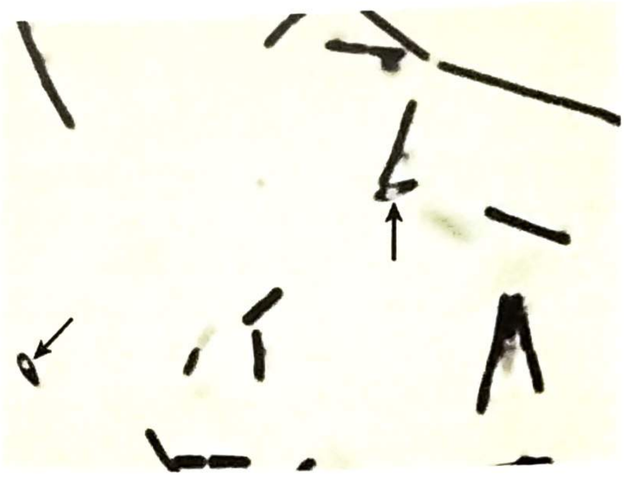
در ژانویه سال ۲۰۰۳، چهار کودک مبتلا به بوتولیسم نوزادان توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری گزارش شد. مطالب زیر، توصیف کننده یکی از کودکان است. یک نوزاد ده هفته‌ای با سابقه‌ای از یبوست در ماه اول زندگی، پس از داشتن مشکل در مکیدن و بلع به مدت ۲ روز، در بیمارستان بستری شد. نوزاد تحریک پذیر بود و یبوست و ضعف در عضلات عمومی داشت و دچار از دست رفتن حالت صورت بود. این نوزاد به دلیل اختلال تنفسی نیاز به تهویه مکانیکی به مدت ۱۰ روز داشت. ۲۹ روز پس از شروع علایم، با شناسایی کلستریدیوم بوتولینوم تولید کننده توکسین تیپ B در کشت‌های غنی شده از نمونه مدفوعی، تشخیص بوتولیسم نوزادی داده شد. بیمار با ایمونوگلوبولین بوتولیسم به صورت داخل وریدی (BIG-IV) درمان شد و بعد از ۲۰ روز کاملا بهبود یافت و ترخیص شد. برخلاف بوتولیسم غذایی، تشخیص بوتولیسم نوزادان، به وسیله شناسایی ارگانیسم در مدفوع بیمار امکانپذیر می‌باشد.

نوزادان کمتر از یک سال را آلوده می‌کند (اغلب بین ۱ تا ۶ ماه) و علایم اولیه آن غیر اختصاصی می‌باشد (یبوست، گریه خفیف، اختلال رشد). بیماری پیشرونده می‌تواند با ایجاد فلج شل و قطع تنفس توسعه پیدا کند، با این وجود، میزان مرگ و میر در موارد مستند بوتولیسم نوزادان بسیار پایین است (۱ تا ۲ درصد). مرگ برخی نوزادان که به شرایط دیگری نسبت داده می‌شود (مثلا سندروم مرگ ناگهانی نوزادان) در واقع ممکن است بوسیله بوتولیسم ایجاد شده باشد.

بوتولیسم زخم در اثر تولید توکسین توسط کلستریدیوم بوتولینوم در زخم‌های آلوده ایجاد می‌شود. اگرچه علایم بیماری مشابه با بوتولیسم غذایی است، اما معمولا دوره کمون آن طولانی‌تر بوده (۴ روز یا بیشتر)، و علایم گوارشی کمتر مشاهده می‌شوند.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص بالینی بوتولیسم غذایی از طریق نشان دادن فعالیت توکسین در غذای آلوده یا در سرم، مدفوع و یا مایع معدی (gastric fluid) بیمار تائید می‌شود. بوتولیسم نوزادان از طریق تشخیص توکسین در مدفوع یا سرم بیمار یا



شکل ۸-۲۷. *کلستریدیوم دیفیسیل*. به اسپورها در داخل باسیل‌ها توجه نمایید.

ارگانیسم جدا شده از کشت مدفوع تائید می‌گردد. بوتولیسم زخم بوسیله شناسایی توکسین در سرم یا زخم بیمار و یا ارگانیسم جداشده از کشت زخم، تائید می‌گردد. فعالیت توکسین غالبا در اوایل بیماری شناسایی می‌گردد. هیچ تست واحدی جهت شناسایی بوتولیسم غذایی حساسیتی بیشتر از ۶۰ درصد ندارد، برخلاف آن، توکسین در سرم بیش از ۹۰ درصد نوزادان مبتلا به بوتولیسم نوزادی قابل ردیابی است.

جهت جداسازی بهتر *کلستریدیوم بوتولینوم* از نمونه‌های آلوده به سایر ارگانیسم‌ها (مانند مدفوع، زخم‌ها) می‌توان از حرارت دادن نمونه در ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه استفاده کرد. این عمل باعث کشته شدن تمام باکتری‌هایی می‌شود که اسپور تولید نمی‌کنند. کشت نمونه حرارت دیده در محیط بی‌هوازی غنی از مواد مغذی، به اسپورهای مقاوم به حرارت *کلستریدیوم بوتولینوم* اجازه می‌دهد تا به فرم رویشی تبدیل شوند. شناسایی تولید توکسین باید بوسیله سنجش بیولوژیک در موش (Mouse Bioassay) بررسی گردد (که معمولا در آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی انجام می‌شود). در این روش، دو قسمت از ایزوله تهیه می‌شود که یک قسمت از آن را با آنتی توکسین مخلوط کرده و سپس به داخل صفاق موش تزریق می‌کنیم و بخش دیگر را نیز به موش دیگری به صورت داخل صفاقی تزریق می‌کنیم. اگر درمان با آنتی توکسین از موش محافظت کند، فعالیت توکسین تائید می‌شود. همچنین نمونه‌های غذای مشکوک، نمونه مدفوع و سرم بیمار باید جهت فعالیت توکسین مورد آزمایش قرار گیرند.

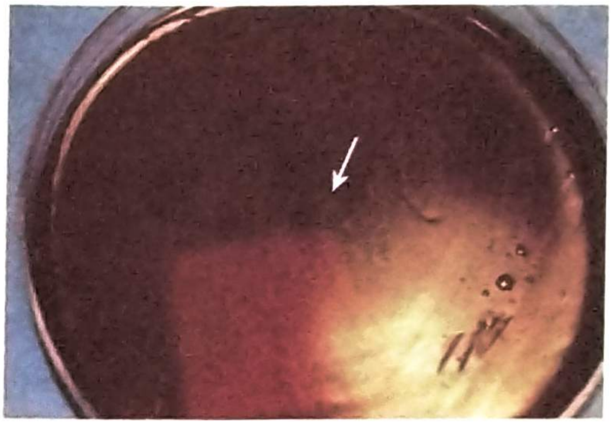
درمان، پیشگیری و کنترل

مبتلایان به بوتولیسم نیازمند تدابیر درمانی زیر می‌باشند: (۱) حمایت ونتیلاتوری کافی (تهویه کافی)، (۲) حذف ارگانیسم از مجرای گوارشی از طریق استفاده مناسب از شستشوی معدی و درمان با مترونیدازول یا پنی‌سیلین، و (۳) استفاده از آنتی توکسین سه ظرفیتی بوتولینوم (Trivalent Botulinum Antitoxin) بر علیه توکسین‌های A، B و E جهت غیر فعال‌سازی توکسین متصل نشده موجود در جریان خون. حمایت ونتیلاتوری در کاهش میزان مرگ و میر بسیار اهمیت دارد. سطح آنتی‌بادی‌های محافظتی بعد از بیماری افزایش نمی‌یابد، بنابراین بیماران حساس به بوتولیسم باقی می‌مانند.

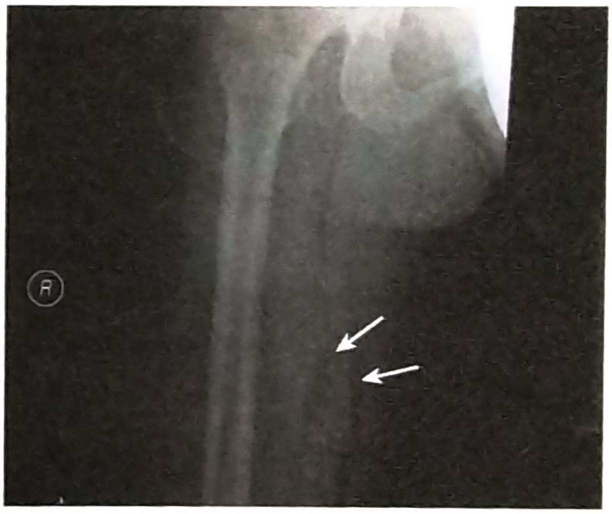
پیشگیری از بیماری بوتولیسم از طریق تخریب اسپورهای موجود در غذا (که واقعاً از لحاظ عملی امکان‌پذیر نمی‌باشد)، جلوگیری از جوانه زدن اسپورها (توسط نگهداری غذا در pH اسیدی یا دمای ۴ درجه سانتی‌گراد یا سردتر)، یا تخریب توکسین تولید شده (همه توکسین‌های بوتولینوم بوسیله حرارت دادن ماده غذایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد غیر فعال می‌شوند)، می‌باشد. بوتولیسم نوزادان با مصرف عسل (Honey) آلوده به اسپورهای کلستریدیوم بوتولینوم ایجاد می‌شود، بنابراین کودکان کمتر از ۱ سال نباید عسل مصرف کنند.

سایر گونه‌های کلستریدیومی

بسیاری از کلستریدیوم‌های دیگر، با بیماری‌های مهم از لحاظ بالینی ارتباط دارند. بیماریزایی آن‌ها به دلیل توانایی زنده ماندن در تماس با اکسیژن بوسیله تشکیل اسپور و تولید توکسین‌ها و آنزیم‌های متنوع می‌باشد. کلستریدیوم سپتیکوم (*C. septicum*) (۸-۲۷ و ۹-۲۷) یک پاتوژن بسیار با اهمیت است زیرا این باکتری عامل میونکروز غیر ترروماتیک (Nontraumatic Myonecrosis) بوده و اغلب در بیماران دچار سرطان مخفی کولون (Occult Colon Cancer)، لوکمی حاد (Acute Leukemia) و یا دیابتی‌ها



شکل ۹-۲۷. *کلستریدیوم* سپتیکوم. به رشد خزنده (سوارمینگ) در سراسر محیط بلاد آگار توجه کنید. این رشد سریع انتشار یابنده همچنین مشخصه پیشرفت سریع بیماری در یک بیمار عفونی است.



شکل ۱۰-۲۷. رادیوگرافی از ساق پای بیمار مبتلا به میونکروز ناشی از *کلستریدیوم* سپتیکوم. به وجود گاز در بافت توجه کنید.

(Diabetes) وجود دارد. اگر یکپارچگی مخاط روده آسیب ببیند و بدن بیمار قادر به پاسخ موثر بر علیه ارگانیسم نباشد، *کلستریدیوم* سپتیکوم می‌تواند به داخل بافت انتشار پیدا کند و در آنجا به سرعت تکثیر یافته و باعث ایجاد گاز گانگرن و تخریب بافتی گردد (شکل ۱۰-۲۷). بیشتر بیماران دارای یک دوره برق آسا، در طی ۱ تا ۲ روز بعد از بروز علایم اولیه می‌میرند. کلستریدیوم سوردلی (*C.sordellii*) در سندروم شوک توکسیک کشنده (Fatal Toxic Shock Syndrome) مرتبط با تولدهای طبیعی یا سقط جنین ایجاد شده از طریق پزشکی نقش دارد (مورد بالینی ۶-۲۷).

مورد بالینی ۶-۲۷. سندروم شوک توکسیک کلستریدیوم سوردلی مرتبط با سقط جنین‌های پزشکی

سندروم شوک توکسیک کشنده ناشی از *کلستریدیوم سوردلی* با سقط جنین پزشکی در ارتباط است. مورد بالینی زیر، توصیف کننده این بیماری است. یک زن ۲۲ ساله که از نظر جسمانی سالم بود تحت سقط جنین القایی از لحاظ پزشکی با داروی میفپریستون ۲۰۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی و به دنبال آن میزوپروستول واژنی ۸۰۰ میلی‌گرم قرار گرفت. پنج روز بعد، او با تهوع، استفراغ، اسهال و درد شدید شکمی به اورژانس محلی مراجعه نمود. او فاقد تب بود، طبیعی به نظر می‌رسید و تاکی کاردی داشت. روز بعد، تاکی کاردی (۱۳۰ تا ۱۴۰ ضربان قلب در دقیقه) او پایدار باقی ماند. فشار خون او پایین بود (فشار خون ۸۰/۴۰ mm Hg) و خروجی ادرارش کاهش یافت. یافته‌های آزمایشگاهی، تغلیظ خون با تعداد بالای نوتروفیل (واکنش Leukemoid) و اسیدوز متابولیک شدید را نشان داد. لاپاراتومی اورژانسی انجام شد و وجود ادم در تمام ارگان‌های شکمی و لگن و نیز وجود یک لیتر مایع سروز صفاقی را نشان داد. بیمار در طی این روند و ۲۳ ساعت بعد از تظاهرات اولیه جان سپرد. معاینه هیستوپاتولوژیک رحم، وجود التهاب وسیع، تشکیل آبسه، ادم، نکروز و هموراژی را آشکار ساخت. تعداد زیادی از باسیل‌های گرم مثبت در آندومتر دیده می‌شد و DNA کلستریدیوم سوردلی در بافت رحم توسط آزمایش واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) اختصاصی نشان داده شد. اندومتریت و سندروم شوک توکسیک ناشی از کلستریدیوم سوردلی غیرشایع می‌باشد، اما ارتباط این عوارض با سقط جنین پزشکی و زایمان طبیعی به خوبی توصیف شده است. مشخصه این بیماری، دوره برق آسا، تظاهرات بدون تب و غلیظ شدن خون می‌باشد.

کلستریدیوم ترتیوم یکی دیگر از کلستریدیوم‌های مهم است که معمولا از نمونه‌های خاک جداسازی می‌شود. این باکتری عمدتا با عفونت‌های تروماتیک زخم (مانند زخم‌های جنگ، آلودگی زخم با خاک در اثر زمین خوردن) ارتباط دارد. این ارگانیسم می‌تواند به عنوان یک چالش تشخیصی مطرح باشد زیرا می‌تواند در محیط حاوی آگار بصورت هوازی (Aerobically) رشد نماید. تشخیص صحیح می‌تواند زمانی که اسپورها مشاهده می‌شوند، صورت گیرد که نشان می‌دهد ارگانیسم در شرایط بی‌هوازی بهتر رشد می‌کند.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک زن ۶۱ ساله با درد سمت چپ صورت به بخش اورژانس یک بیمارستان محلی مراجعه نمود. او به دلیل اسپاسم عضلات صورت قادر به باز کردن دهانش نبود و به مدت ۴ روز قادر به خوردن غذا نبود زیرا درد شدیدی در فکش داشت. پزشک معالجش متوجه شد او تریسموس (فک قفل شده) و روزوس ساردنیکوس (لبخند تمسخرآمیز) دارد. بیمار اعلام کرد که ۱ هفته قبل از ایجاد علایم او در حالی که در باغچه قدم می‌زد دچار زخم پارگی در انگشت شست خود شده بود. او زخمش را تمیز کرد و قطعات کوچک چوب را از زخم خارج نمود اما وی تا به حال به دنبال مراقبت پزشکی نبوده است. اگرچه او در زمان کودکی واکسن کزاز را دریافت کرده بود، اما از زمان ۱۵ سالگی تا به حال هیچ واکسن تقویت کننده‌ای دریافت ننموده بود. تشخیص احتمالی کزاز داده شد.

۱. این تشخیص چگونه باید تایید شود؟
۲. برای درمان این بیمار چه روشی توصیه می‌شود؟ تا به دست آمدن نتایج آزمایشگاهی چه اقداماتی باید انجام داد؟ پیش‌آگهی طولانی مدت برای این بیمار چیست؟
۳. مکانیسم عمل توکسین کزاز با توکسین بوتولینوم را مقایسه کنید؟
۴. فاکتورهای بیماریزایی کلستریدیوم پرفرنجنس را نام ببرید؟
۵. کلستریدیوم پرفرنجنس سبب چه بیماری‌هایی می‌شود؟
۶. کلستریدیوم دیفیسیل باعث چه بیماری‌هایی می‌شود؟ چرا مدیریت عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم مشکل است؟

پاسخ‌ها

۱. تشخیص کزاز براساس علائم بالینی و تاریخچه می‌باشد (مثلاً سابقه صدمه نفوذکننده، در یک فرد غیرایمن). تست‌های آزمایشگاهی که می‌توانند جهت تأیید تشخیص مورد استفاده قرار گیرند شامل میکروسکوپی (اگر مثبت باشد مفید است، اما معمولاً ارگانیسم‌ها در زخم دیده نمی‌شوند) و کشت (نسبتاً غیرحساس می‌باشد، زیرا ارگانیسم‌ها بسیار حساس به اکسیژن هستند)، می‌باشند. سرولوژی مفید نمی‌باشد (آنتی‌بادی‌ها علیه توکسین ایجاد نمی‌شوند).

۲. اگر مشکوک به کزاز هستیم، درمان باید سریعاً شروع شود. این نیاز به جراحی زخم اولیه، استفاده از مترونیدازول، ایمونیزاسیون با ایمونوگلوبولین انسانی کزاز و واکسیناسیون با توکسوئید کزاز می‌باشد. جراحی زخم و درمان آنتی‌بیوتیکی سبب حذف سلول‌های رویشی تولیدکننده توکسین می‌گردند، ایمونیزاسیون غیرفعال توکسین آزاد را غیرفعال می‌نماید (توکسین متصل شده را نمی‌تواند حذف کند)، واکسیناسیون بیمار را از تماس با توکسین محافظت می‌نماید. پیش آگهی به وسیله محل صدمه اولیه، میزان شروع بیماری و سرعت مدیریت صحیح، تعیین می‌گردد. مرگ ومیر در ایالات متحده نسبتاً پایین است، زیرا به طور معمول سریعاً تشخیص داده می‌شود و تدابیر حمایتی موثر معمولاً در دسترس می‌باشند. در کشورهای کمتر توسعه یافته مرگ و میر مرتبط با کزاز بالا است.

۳. تتانواسپاسمین و توکسین بوتولینوم هر دو توکسین‌های A-B می‌باشند. زیرواحد B تتانواسپاسمین به گیرنده‌های اختصاصی اسید سیالیک و گلیکوپروتئین‌های همجوار روی سطح نورون های حرکتی، متصل می‌گردد. سپس توکسین ترکیبی وارد وزیکول‌های اندوزومی شده و از طریق آکسون نورون به نورون حرکتی قرار گرفته در طناب نخاعی، منتقل می‌گردد. در این مکان، اندوزوم اسیدی شده و در نتیجه آن تغییر ساختار در زنجیره B رخ می‌دهد که انتقال زنجیره A را به درون سیتوزول سلول تسهیل می‌نماید. زنجیره A یک اندوپپتیداز است که پروتئین‌های تنظیم کننده نوروترانسمیترهای مهاری گلیسین و گاما آمینوبوتیریک اسید را، تجزیه می‌نماید. این اتفاق منجر به افزایش فعالیت سیناپتیک تحریکی در نورون‌های حرکتی می‌گردد. توکسین بوتولینوم نیز به گیرنده‌های اختصاصی اسیدسیالیک و گلیکوپروتئین‌های موجود بر روی سطح نورون‌های حرکتی متصل (هدف‌های آن متفاوت از تتانواسپاسمین می‌باشد) و سپس وارد می‌شود. توکسین *بوتولینوم* در اندوزوم در محل اتصال عصب به عضله باقی می‌ماند (برخلاف تتانواسپاسمین به طناب نخاعی مهاجرت می‌نماید)، و در آنجا پس از اسیدی شدن اندوزوم، زنجیره A اندوپپتیداز پروتئین‌هایی را که ترشح استیل کولین را تنظیم می‌کنند، تخریب می‌نماید. به دلیل آنکه استیل کولین ترشح نمی‌شود، انتقال عصبی مهار می‌گردد و در نتیجه آن فلج شل رخ می‌دهد.

پاسخ‌ها (ادامه)

۴. *کلستریدیوم پرفرنجنس* توکسین‌ها و آنزیم‌های سایتولیتیک متعددی تولید می‌نماید. مهمترین توکسین، آلفا توکسین می باشد که یک فسفولیپاز بوده و مسئول لیز اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها، لکوسیت‌ها و سلولهای اندوتلیوم می‌گردند. این موضوع سبب همولیز شدید و تخریب بافتی می‌گردد که ویژگی بیماری شدید ناشی از این ارگانیسم می‌باشد. دیگر توکسین‌های سایتولیتیک تولید شونده توسط کلستریدیوم پرفرنجنس شامل توکسین‌های بتا، اپسیلون و یوتا می‌باشد. این ارگانیسم کلاژناز، پروتئازها و هیالورونیداز نیز تولید می‌کند.

۵. *کلستریدیوم پرفرنجنس* سبب ایجاد انواعی از بیماری‌ها شامل عفونت‌های بافت نرم (سلولیت، فاسیت، میونکروز)، مسمومیت غذایی، انتریت نکروزان و سپتی‌سمی اولیه می‌گردد.

۶. *کلستریدیوم دیفیسیل* عامل اتیولوژیک طیفی از بیماری‌های معدی- روده‌ای از اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک تا کولیت غشاء کاذب تهدید کننده زندگی می‌باشد. مدیریت عفونت‌ها می‌تواند مشکل باشد. اگرچه اشکال رویشی باسیل‌ها به طور یکسان به مترونیدازول یا ونکومایسین حساس می‌باشند، اما اسپورها می‌توانند در روده‌ها باقی مانده و زمانی که درمان آنتی‌بیوتیکی قطع می‌گردد به سلول‌های رویشی تولیدکننده توکسین و به طور فعال تکثیر شونده، تبدیل شوند. علاوه براین، اسپورها می‌توانند اتاق‌های بیمارستان را آلوده نموده و به عنوان یک کانون عفونت برای دیگر بیماران عمل کنند.

فصل ۲۸
باکتری‌های بی‌هوازی بدون اسپور

خانمی ۳۶ ساله با احتباس ادراری، درد لگن و تب ۶ روز پس از بازپس‌گیری اووسیت و انتقال جنین از مسیر واژنی به دلیل ناباروری مرد به بخش اورژانس مراجعه کرده بود. اسکن توموگرافی کامپیوتری آبسه‌های بزرگ چندکانونی لگنی و لوله تخمدانی را نشان داد. خانم پس از تخلیه آبسه‌ها و درمان آنتی‌بیوتیکی بهبودی پیدا کرد. رنگ‌آمیزی گرم از مواد آبسه مخلوطی چندشکلی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را نشان داد، و هر دو باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی در کشت جدا شدند.

۱. محتمل‌ترین باکتری‌های بی‌هوازی در این عفونت کدامند؟
۲. در خصوص اغلب عفونت‌های ناشی از اکتینومایسس چه چیزی منحصربفرد است؟
۳. به طور تیپیک چه عفونت‌هایی توسط باکتروئیدس فراژیلیس ایجاد می‌شوند؟
۴. کدام آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً علیه باکتروئیدس فراژیلیس فعال هستند؟

پاسخ‌ها

۱. باکتری‌های بی‌هوازی مسئول آبسه‌های لگنی شامل کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی، اکتینومایسس، فوزوباکتریوم، پری ووتلا، پورفیروموناس و باکتروئیدس می‌باشند.
۲. عفونت‌های ناشی از اکتینومایسس به طور ویژه‌ای مزمن هستند و نیاز به هفته‌ها تا ماه‌ها برای به وجود آمدن دارند. همچنین این ارگانیسم در کشت به آهستگی رشد می‌کند و به کندی به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ می‌دهد.
۳. عفونت‌های ناشی از باکتروئیدس فراژیلیس از طریق تشکیل آبسه شناسایی می‌شوند. اگرچه این ارگانیسم در عفونت‌های ریه‌ها و مغز نقش دارد اما عفونت‌های درون شکمی و پوست و بافت نرم از همه شایع‌تر هستند.
۴. مترونیدازول، کارباپنم‌ها و ترکیبی از بتالاکتام‌ها و مهارکننده‌های بتالاکتاماز.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

باکتروئیدس فراژیلیس

کلمات کلیدی
باسیل چندشکلی (پلئومورفیک)، کپسول، تشکیل آبسه، مقاومت دارویی.

بیولوژی و بیماریزایی
- باسیل گرم منفی، چندشکلی و بی‌هوازی است.
- به وسیله کپسول پلی‌ساکاریدی احاطه شده است.
- لیپوپلی‌ساکارید ترکیب اصلی دیواره سلولی است اما فاقد فعالیت اندوتوکسین است.
- کپسول پلی‌ساکاریدی فاکتور بیماریزایی اصلی است.
- توکسین متالوپروتئاز حساس به گرما مسئول بیماری اسهالی است.

اپیدمیولوژی
- به عنوان عضو کوچکی از میکروبیوم مجرای معدی روده‌ای حیوانات و انسان‌ها را کلونیزه می‌نماید، در اوروفارنکس و مجرای تناسلی افراد سالم به ندرت وجود داشته یا اصلاً وجود ندارد.
- ایجاد عفونت‌های اندوجنوس (درون‌زا) می‌نماید.

بیماری‌ها
- با عفونت‌های پلوروپنومونی، داخل شکمی، تناسلی، پوست و بافت نرم مرتبط است و به وسیله تشکیل آبسه مشخص می‌گردد، ایجاد باکتریمی می‌کند.

تشخیص
- انجام رنگ‌آمیزی گرم خاص از

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

نمونه‌های بالینی.
- به سرعت در کشت‌هایی که به صورت بی‌هوازی انکوبه می‌شوند شروع به رشد می‌کند.
- به راحتی با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی، توالی‌یابی ژن و اسپکترومتری جرمی MALDI شناسایی می‌گردد.

درمان، پیشگیری و کنترل
- مقاوم به پنی‌سیلین است و ۲۵ درصد ایزوله‌ها به کلیندامایسین مقاوم هستند، همواره به مترونیدازول حساس هستند و اغلب سویه به کارباپنم‌ها و پیپراسیلین تازوباکتام حساس می‌باشند.

کوکسی‌ها و باسیل‌های بی‌هوازی فاقد اسپور گروه ناهمگونی از باکتری‌ها هستند که جمعیت باکتریایی غالب پوست و سطوح مخاطی را تشکیل می‌دهند (جدول ۱-۲۸). این ارگانیسم‌ها عمدتاً پاتوژن‌های فرصت طلب هستند که به طور تیپیک عامل عفونت‌های درون زا (Endogenous) می‌باشند و معمولا همراه با مخلوطی از باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی جداسازی می‌شوند. علاوه بر این، اغلب این باکتری‌های بی‌هوازی، سخت رشد بوده و احتیاجات غذایی پیچیده‌ای دارند و بر روی محیط‌های آزمایشگاهی به آهستگی رشد می‌کنند. خوشبختانه، کنترل و درمان مناسب اکثر عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها می‌تواند بر اساس این ذهنیت و آگاهی باشد که مخلوطی از ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی در نمونه بالینی وجود دارد و نیازی به جداسازی و شناسایی ارگانیسم‌های خاص نمی‌باشد. تنها موارد استثناء از این قانون‌های کلی عفونت‌های ناشی از *باکتروئیدس فراژیلیس* است که یک باسیل گرم منفی سریع‌الرشد بوده و می‌تواند بیماری تهدیدکننده حیات ایجاد نماید.

کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی

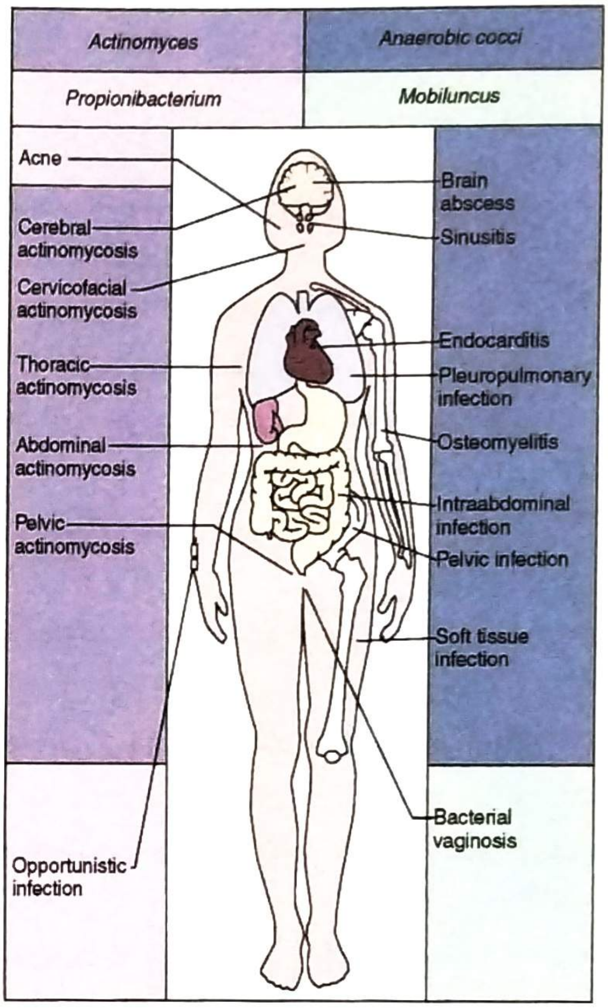
زمانی همه کوکسی‌های بی‌هوازی و مهم از نظر بالینی در جنس *پپتواسترپتوکوکوس* (*Peptostreptococcus*) قرار داده می‌شدند. متاسفانه مشخص شد که این ارگانیسم‌ها عمدتاً بر اساس مورفولوژی در رنگ آمیزی گرم و عدم رشد در شرایط هوازی، در یک جنس طبقه‌بندی شده‌اند. از اینرو، بسیاری از روش‌های پیشرفته جهت طبقه بندی مجدد این گونه‌ها در جنس جدید مورد استفاده قرار گرفت. اگرچه برخی از کوکسی‌های بی‌هوازی نسبت به سایرین، بیماریزاتر هستند و برخی نیز با بیماری‌های خاصی ارتباط دارند، اما شناسایی اختصاصی جنس‌های مختلف ضرورتی ندارد و همین که بدانیم کوکسی‌های بی‌هوازی مرتبط با عفونت هستند معمولا کافی می‌باشد.

کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی معمولا حفره دهانی، مجرای گوارشی (GI)، مجرای ادراری تناسلی و پوست را کلونیزه می‌کنند. این ارگانیسم‌ها زمانی که از این مکان‌ها به محل‌های استریل انتشار می‌یابند، سبب ایجاد عفونت می‌گردند. برای مثال، باکتری‌هایی که راه‌های هوایی فوقانی را کلونیزه می‌کنند، می‌توانند باعث ایجاد عفونت‌های پلوروپنومونی و سینوزیت شوند؛ باکتری‌های موجود در روده‌ها می‌توانند باعث عفونت‌های داخل شکمی شوند؛ باکتری‌های ساکن مجرای ادراری تناسلی می‌توانند موجب اندومتریت، آبسه‌های لگنی و سالپنژیت شوند؛ باکتری‌های سطح پوست می‌توانند سبب سلولیت و عفونت‌های بافت نرم شوند و باکتری‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند می‌توانند عفونت‌هایی در استخوان‌ها و اندام‌های سخت ایجاد نمایند (شکل ۱-۲۸).

تائید آزمایشگاهی عفونت‌های ایجاد شده توسط کوکسی‌های بی‌هوازی به سه دلیل مشکل است: (۱) رعایت احتیاطات لازم جهت جلوگیری از آلوده شدن نمونه‌های بالینی با کوکسی‌های بی‌هوازی ساکن در پوست و سطوح مخاطی، (۲) نمونه جمع‌آوری شده باید توسط ظرف‌های فاقد اکسیژن انتقال داده شود تا از نابودی ارگانیسم‌ها جلوگیری شود، و (۳) نمونه‌ها باید

جدول ۱-۲۸. باکتری‌های بیهوازی فاقد اسپور مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
کوکسی‌های گرم مثبت بیهوازی	
آن آئروکوکوس (*Anaerococcus*)	*an* به معنی بدون، *aer* یعنی هوا، *coccus* به معنی دانه یا کوکسی (کوکسی بیهوازی).
آتوپوبیوم (*Atopobium*)	*atopos* به معنی غیرشایع؛ *bios* به معنی حیات.
فاین گلدیا (*Finegoldia*)	به افتخار میکروبیولوژیست آمریکایی S.*Finegold* نامگذاری گردید.
میکروموناس (*Micromonas*)	*micro* به معنی ریز و کوچک، *monas* یعنی سلول (سلول کوچک).
پپتونی فیلوس (*Peptoniphiluus*)	*Peptonum* به معنی پپتون؛ *Philus* به معنی دوست داشتن (دوست دارنده پپتون‌ها، منبع اصلی انرژی).
پپتواسترپتوکوکوس (*Peptostreptococcus*)	*pepto* به معنی پختن یا هضم (استرپتوکوکوس‌های هضم کننده).
شلی فرلا (*Schleiferella*)	به افتخار میکروبیولوژیست آلمانی K.H.*Schelifer* نامگذاری گردید.
باسیل‌های گرم مثبت بیهوازی	
اکتینومایسس (*Actinomyces*)	*aktinos* به معنی شعاعی، *mykes* یعنی قارچ (قارچ‌های شعاعی، اشاره به آرایش شعاعی رشته‌ها در گرانول‌ها).
بیفیدیوباکتریوم (*Bifidobacterium*)	*bifidus* به معنی شکاف، *bakterion* یعنی باسیل کوچک (باسیل دارای یک شکاف کوچک یا باسیل دوشاخه شده).
کوتی باکتریوم	*Cutis* به معنی پوست (باکتری‌های پوست).
یوباکتریوم (*Eubacterium*)	*eu* به معنی خوب یا مفید (یک باسیل مفید).
لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus*)	*lacto* به معنی شیر (باسیل شیر، این باکتری به طور عمده از شیر جداسازی می‌شود، محصول متابولیکی اصلی آن در تخمیر اسید لاکتیک است).
موبیلونکوس (*Mobiluncus*)	*mobilis* به معنی قادر به حرکت یا فعال بودن، *uncus* به معنی قلاب (باسیل خمیده و متحرک).
پروپیونی باکتریوم (*Propionibacterium*)	*propionicum* گرفته شده از اسید پروپیونیک (اسید پروپیونیک محصول متابولیکی اصلی تخمیر می باشد).
کوکسی‌های گرم منفی بیهوازی	
ویلونلا (*Veillonella*)	پس از باکتریولوژیست فرانسوی A.Veillon کسی که برای اولین بار انواع گونه‌ها را شناسایی کرد نامگذاری گردید.
باسیل‌های گرم منفی بیهوازی	
باکتروئیدس (*Bacteroides*)	*Bacter* به معنی میله‌ای یا چماقی، *idus* به معنی شکل (باسیلی شکل).
فوزوباکتریوم (*Fusobacterium*)	*fusus* به معنی دوکی شکل، *bakterion* به معنی باسیل کوچک (باسیل کوچک دوکی شکل [Spindle-Shaped])
پورفیروموناس (*Porphyromonas*)	*Porphyreos* به معنی ارغوانی، *monas* به معنی واحد (باسیل‌های دارای پیگمان (رنگدانه).
پرووتلا (*Prevotella*)	پرووتلا پس از میکروبیولوژیست فرانسوی A.R.Prevot که یک پیشگام در میکروب‌شناسی بی‌هوازی بود، نامگذاری گردید.



شکل ۱-۲۸. بیماری‌های مرتبط با کوکسی‌های بیهوازی، *اکتینومایسس*، *پروپیونی باکتریوم* و *موبیلونکوس*. سه مورد عنوان شده باسیل‌های گرم مثبت بی‌هوازی فاقد اسپور می‌باشند.

در محیط‌های مغذی کشت داده شوند و برای یک دوره طولانی (یعنی ۵ تا ۷ روز) انکوبه گردند. علاوه بر این، برخی از گونه‌های استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها در کشت اولیه، فقط در محیط بی‌هوازی رشد کرده و ممکن است با کوکسی‌های بی‌هوازی اشتباه گرفته شوند. با این وجود، این ارگانیسم‌ها در شرایط هوازی حاوی ۱۰ درصد دی اکسید کربن (CO_2) رشد می‌کنند، بنابراین آن‌ها را نمی‌توان به عنوان بی‌هوازی تقسیم بندی نمود.

کوکسی‌های بی‌هوازی معمولا به پنی‌سیلین‌ها (Penicillins) و کارباپنم‌ها (Carbapenems) (مثلاً ایمی‌پنم، مروپنم، ارتاپنم) حساس هستند. این باکتری‌ها دارای حساسیت متوسط نسبت به سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، کلیندامایسین، اریترومایسین و تتراسایکلین‌ها بوده و نسبت به

جدول ۲-۲۸. باسیل‌های گرم مثبت بیهوازی فاقد اسپور

ارگانیسم	بیماری انسانی
گونه‌های اکتینومایسس	عفونت‌های موضعی دهان، اکتینومایکوز (صورتی، گردنی، توراسیک، شکمی، لنگی و سیستم اعصاب مرکزی).
گونه‌های کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)	آکنه، التهاب کیسه اشکی (Lacrimal Canaliculitis)، عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های موبیلونکوس	واژینوز باکتریایی، عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های لاکتوباسیلوس	اندوکاردیت، عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های یوباکتریوم	عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های بیفیدوباکتریوم	عفونت‌های فرصت طلب.

آمینوگلیکوزیدها مقاوم می‌باشند (همانند تمام بی‌هوازی‌ها). غالباً در عفونت‌های تک میکروبی، درمان اختصاصی انجام می‌گیرد، با این وجود به علت اینکه اغلب عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها چند میکروبی می‌باشد، معمولا از درمان وسیع‌الطیف علیه باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی استفاده می‌شود.

باسیل‌های گرم مثبت بی‌هوازی

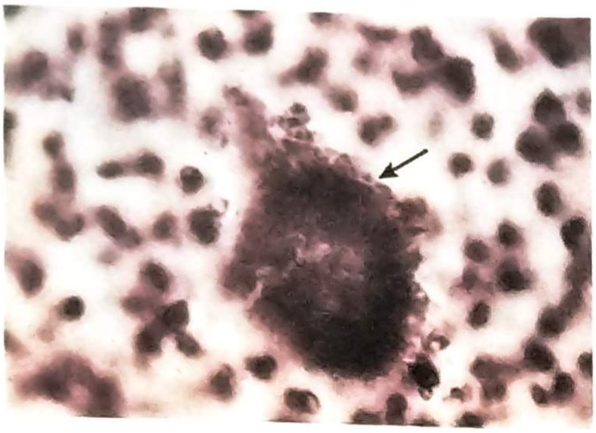
باسیل‌های گرم مثبت فاقد اسپور، مجموعه متنوعی از باکتری‌های بی‌هوازی اختیاری یا بی‌هوازی اجباری هستند که پوست و سطوح مخاطی را کلونیزه می‌کنند (جدول ۲-۲۸، همچنین جدول ۱-۲۸ را ببینید). *اکتینومایسس*، *موبیلونکوس*، *لاکتوباسیلوس*، *کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)*، پاتوژن‌های فرصت طلب کاملا شناخته شده‌ای هستند، در حالی که جنس‌های *بیفیدیوباکتریوم* و *یوباکتریوم* می‌توانند از نمونه‌های بالینی جداسازی شوند، اما به ندرت باعث ایجاد بیماری در انسان می‌گردند.

اکتینومایسس

ارگانیسم‌های *اکتینومایسس* باسیل‌های گرم مثبت بی‌هوازی اختیاری یا بی‌هوازی اجباری هستند. آن‌ها



شکل ۲-۲۸. کلونی ماکروسکوپی (سمت چپ) و رنگ آمیزی گرم (سمت راست) اکتینومایسس.



شکل ۳-۲۸. گرانول سولفور جمع‌آوری شده از مجرای سینوسی یک فرد مبتلا به اکتینومایکوز. باسیل‌های نازک رشته‌ای (فلش) در اطراف گرانول خرد شده، مشاهده می‌شوند.

اسید فاست نمی‌باشند (برخلاف شباهت مورفولوژیکی به گونه‌های *نوکاردیا*)، در محیط کشت به آهستگی رشد می‌کنند و تمایل دارند عفونت‌های مزمن با سیر گسترش آهسته ایجاد کنند. این باکتری‌ها در نمونه‌های بالینی یا در محیط کشت ایجاد هایف (Hyphae) یا اشکال فیلامنتی (همانند قارچ‌ها) باریک می‌نمایند (شکل ۲-۲۸). با این وجود، این ارگانیسم‌ها، جزء باکتری‌های حقیقی محسوب می‌شوند زیرا فاقد میتوکندری و غشاء هسته بوده، به صورت تقسیم دوتایی تکثیر می‌یابند و توسط پنی‌سیلین مهار می‌شوند، اما توسط داروهای ضد قارچی مهار نمی‌گردند. تقریبا ۵۰ گونه توصیف شده‌اند و ممکن است در بیماری انسانی نقش داشته باشند، با این وجود احتمالاً بسیاری از ایزوله‌ها قبل از اینکه تکنیک‌های توالی‌یابی ژن و اسپکترومتری جرمی در دسترس باشند به اشتباه شناسایی شده‌اند. در هر صورت شناسایی در سطح جنس معمولاً کافی است.

ارگانیسم‌های *اکتینومایسس* مجرای تنفسی فوقانی، دستگاه گوارشی و مجاری تناسلی زنان را کلونیزه می‌کنند. این باکتری‌ها به طور نرمال بر روی سطح پوست وجود ندارند. این ارگانیسم‌ها پتانسیل بیماریزایی پایینی دارند و تنها زمانیکه سدهای مخاطی طبیعی بدن توسط ضربه، جراحی یا عفونت شکسته می‌شوند، ایجاد بیماری می‌کنند. عفونت‌های ناشی از اکتینومایسس به صورت درون‌زا (Endogenous) هستند. شواهدی از انتشار شخص به شخص و یا بیماری با منشاء خارجی یافت نشده است.

بیماری کلاسیک ایجاد شده توسط اکتینومایسس، اکتینومایکوز (Actinomycosis) (در مطابقت با نظریه اولیه که این ارگانیسم‌ها، قارچ یا میکوز (mycoses) بودند) نامیده می‌شود. اکتینومیکوز به واسطه ایجاد ضایعات گرانولوماتوز مزمن مشخص می‌شود که این ضایعات چرکی می‌گردند و تشکیل آبسه‌هایی می‌دهند که توسط مجاری سینوسی (Sinus tracts) به هم مرتبط می‌باشند. کلونی‌های ماکروسکوپی این ارگانیسم‌ها شبیه دانه‌های شن (Grains of sand) می‌باشند و غالبا در آبسه‌ها و مجاری سینوسی مشاهده می‌شوند. این کلونی‌ها، گرانول‌های سولفور (Sulfur Granules) نامیده می‌شوند، زیرا این کلونی‌ها به رنگ زرد یا نارنجی می‌باشند و در واقع توده‌هایی از ارگانیسم‌های رشته‌ای هستند که توسط فسفات کلسیم (Calcium Phosphate) به هم متصل شده‌اند (شکل ۳-۲۸). نواحی چرکی توسط گرانول‌های فیبروزه احاطه می‌شوند، بنابراین سطح خارجی بافت‌های درگیر، دارای قوام سخت و چوبی می‌باشند.

اغلب عفونت‌های اکتینومایست‌ها صورتی گردنی (Cervicofacial) هستند و در بیمارانی که بهداشت دهانی ضعیفی دارند و یا کسانی که تحت عمل جراحی دندان هستند یا ترومای دندانی دارند، مشاهده می‌شود (شکل ۴-۲۸). در این بیماران *اکتینومایسس‌های* موجود در دهان، به بافت‌های بیمار حمله کرده و فرایند عفونی را شروع می‌کنند. بیماری می‌تواند به صورت یک عفونت حاد و چرکی یا به صورت یک فرایند نسبتا بی درد و با پیشرفت آهسته بروز نماید. وجود بافت متورم همراه با فیبروز و اسکار همچنین ترشح چرک از مجاری سینوسی در نواحی فک



شکل ۴-۲۸. بیمار مبتلا به اکتینومایکوز صورتی ـ گردنی. به ترشح چرک از مجرای سینوسی دقت نمایید.

و گردن، هشداری برای پزشک از لحاظ وجود احتمالی اکتینومایکوز می‌باشد. علایم اکتینومایکوز قفسه سینه (Thoracic Actinomycosis) غیر اختصاصی هستند. در اوایل بیماری ممکن است آبسه‌هایی در بافت ریوی ایجاد شده و سپس بدنبال پیشرفت بیماری به سایر بافت‌های اطراف انتشار یابند. اکتینومایکوز شکمی (Abdominal Actinomycosis) می‌تواند در سراسر شکم منتشر شده و تقریبا تمامی اندام‌ها را درگیر نماید. اکتینومایکوز لگنی (Pelvic Actinomycosis) می‌تواند به صورت واژینیت نسبتا خوش خیم روی دهد یا به طور شایع‌تر می‌تواند یک تخریب بافتی گسترده مانند آبسه‌های لوله‌های تخمدانی یا انسداد رحمی را بوجود آورد (شکل ۵-۲۸، مورد بالینی ۱-۲۸). شایع‌ترین علامت اکتینومایکوز سیستم عصبی مرکزی (Centeral Nervous System Actinomycosis) آبسه مغزی منفرد (Solitary Brain Abscess) است، اما مننژیت، آمپیم ساب دورال و آبسه اپی‌دورال نیز مشاهده می‌شوند. اخیراً عنوان شده است که اکتینومایکوز در بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن به صورت یک بیماری تب‌دار غیراختصاصی (Nonspecifie Febrile Illness) ظاهر می‌شود.

تائید آزمایشگاهی اکتینومایکوز غالبا مشکل است. هنگام جمع‌آوری نمونه‌های بالینی، باید دقت نمود تا این نمونه‌ها با *اکتینومایسس‌هایی* که بخشی از فلور نرمال سطوح مخاطی هستند، آلوده نشوند. اهمیت اکتینومایسس جدا شده از نمونه‌های آلوده نمی‌تواند مشخص شود. از آنجایی که ارگانیسم‌ها در گرانول‌های سولفور (Sulfur Granules) تجمع می‌یابند و در بافت‌های درگیر پراکنده می‌باشند و میزان آنها اندک است، بنابراین برای تشخیص آن‌ها باید مقدار زیادی بافت یا چرک جمع‌آوری گردد. اگر گرانول‌های سولفور در مجرای سینوسی یا در بافت شناسایی شوند، گرانول را باید بین دو لام شیشه‌ای خرد نموده و پس از رنگ‌آمیزی، با میکروسکوپ مورد بررسی قرار گیرند. باسیل‌های گرم مثبت، باریک، شاخه شاخه در امتداد پیرامون گرانول‌ها مشاهده می‌شوند (شکل ۳-۲۸ را ببینید). *اکتینومایسس‌ها* سخت رشد (Fastidious) بوده و در شرایط بی‌هوازی به آهستگی رشد می‌کنند و برای جداسازی ارگانیسم‌ها دو هفته یا بیشتر زمان نیاز است. کلونی‌ها سفید رنگ و دارای سطح گنبدی هستند و می‌توانند پس از انکوباسیون به مدت یک هفته یا بیشتر، ناصاف و نامنظم شده و ظاهری شبیه سطح فوقانی یک دندان آسیا (Molar) پیدا می‌کنند (شکل ۶-۲۸). جداسازی *اکتینومایسس* از کشت‌های خون باید به دقت ارزیابی شود زیرا جداسازی اغلب ایزوله‌ها، نشان دهنده باکتریمی موقت و بی‌اهمیت است که منشاء این باکتریمی، مجرای گوارشی (GI) یا اوروفارنکس می‌باشد.

مورد بالینی ۱-۲۸. اکتینومایکوز لگنی

درسال ۲۰۰۶ Qiuerica و همکارانش، تظاهرات کلاسیک اکتینومایکوز لگنی مرتبط با یک وسیله ضد بارداری داخل رحمی (IUD) را توصیف کردند. فرد بیمار یک زن ۴۱ ساله بود که سابقه ۵ ماهه‌ای از درد شکمی و لگنی، کاهش وزن، بیقراری و ترشحات زرد رنگ از واژن را نشان می‌داد. از سال ۱۹۹۴ او از یک IUD استفاده می‌کرده است. که در ژوئن سال ۲۰۰۴ آن را خارج نمود. اسکن توموگرافی کامپیوتری یک توده بزرگ لگنی که لوله‌های تخمدانی را درگیر کرده بود و نیز تعداد زیادی آبسه‌های کبدی را آشکار ساخت. بیوپسی جراحی انجام شد و در کشت اکتینومایسس جداسازی گردید. او تحت دبریدمان جراحی قرار گرفت و به مدت ۱ سال پنی‌سیلین خوراکی دریافت نمود. تیم پزشکی معتقد بود که لگن بیمار در هنگام خارج کردن IUD با اکتینومایسس آلوده شده است. این بررسی ماهیت مزمن بیماری اکتینومایکوز و نیز نیاز به درناژ از طریق جراحی و درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیک را نشان می‌دهد.

درمان اکتینومایکوز شامل ترکیبی از دو روش تخلیه آبسه موضعی یا دبریدمان جراحی



شکل ۵-۲۸. گونه‌های *اکتینومایسس* می‌توانند سطح خارجی اجسام (مانند وسایل داخل رحمی) را کلونیزه کنند که منجر به ایجاد اکتینومایکوز لگنی می‌گردد.

(Surgical Debridement) بافت‌های درگیر و استفاده طولانی مدت از آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد. اکتینومایسس‌ها به طور یکسان به پنی‌سیلین (Penicillin) (به عنوان آنتی بیوتیک انتخابی (Choice))، کارباپنم‌ها، ماکرولیدها و کلیندامایسین حساس است. بیشتر گونه‌ها به مترونیدازول مقاوم هستند و تتراسایکلین‌ها فعالیت متغیری بر علیه اکتینومایسس‌ها دارند. در بیمارانی که به درمان‌های طولانی مدت پاسخ نمی‌دهند (مثلاً ۴ تا ۱۲ ماه)، احتمال وجود یک کانون سر باز نکرده و محبوس عفونت مطرح می‌گردد. پاسخ بالینی حتی در بیمارانی که از تخریب بافتی وسیع رنج می‌برند، معمولا مطلوب می‌باشد. حفظ بهداشت دهانی مناسب و استفاده از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی مناسب در هنگام آسیب و سوراخ شدن دهان یا دستگاه گوارش (GI) می‌تواند خطر ایجاد این عفونت‌ها را کاهش دهد.

لاکتوباسیلوس

گونه‌های *لاکتوباسیلوس*، باسیل‌های بی‌هوازی اختیاری یا بی‌هوازی اجباری هستند. آن‌ها به عنوان بخشی از فلور نرمال دهان، معده، روده‌ها و مجرای ادراری تناسلی می‌باشند. ارگانیسم‌ها در بیشترین موارد از نمونه‌های ادرار و کشت‌های خون جداسازی می‌شوند. از آنجایی که لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus*) شایع‌ترین ارگانیسم در پیشابراه (Urethra) است، جداسازی آن از کشت ادرار، حتی در زمانیکه تعداد زیادی از ارگانیسم وجود داشته باشد، معمولا نشانه آلودگی نمونه است. علت اینکه



شکل ۶-۲۸. ظاهر دندان آسیایی (Molar Tooth Appearance) *اکتینومایکوز* اسرائیلی بعد از یک هفته انکوباسیون. این مورفولوژی کلونی یادآور این نکته است که این باکتری‌ها معمولا در دهان وجود دارند.

لاکتوباسیل‌ها به ندرت باعث ایجاد عفونت ادراری می‌شوند این است که آن‌ها قادر به رشد در ادرار نیستند. تهاجم به خون در یکی از ۳ حالت زیر رخ می‌دهد: (۱) باکتریمی گذرا (Transient Bacteremia) حاصل از یک منبع ادراری تناسلی (مثلا پس از تولد نوزاد یا روش ژنیکولوژی)، (۲) اندوکاردیت (Endocarditis) (مورد بالینی ۲-۲۸)، و (۳) سپتی سمی فرصت طلب (Opportunistic Septicemia) در بیمار دچار نقص ایمنی. سویه‌های لاکتوباسیلوس به عنوان پروبیوتیک (Probiotics) استفاده می‌شوند و گاهی با عفونت‌های انسانی عمدتاً در بیماران دارای نقص ایمنی (Immunocompromised) مرتبط هستند.

درمان اندوکاردیت و عفونت‌های فرصت طلب دشوار است زیرا لاکتوباسیلوس به ونکومایسین (یک آنتی بیوتیک معمولاً موثر علیه باکتری‌های گرم مثبت) مقاوم هستند و توسط سایر آنتی بیوتیک‌ها مهار می‌شود ولی از بین نمی‌رود. ترکیبی از پنی‌سیلین همراه با یک آمینوگلیکوزید برای فعالیت باکتریسیدالی ضروری است.

موبیلونکوس

اعضاء جنس *موبیلونکوس* باسیل‌های خمیده گرم منفی یا گرم متغیر (Gram–variable) و بی‌هوازی اجباری با

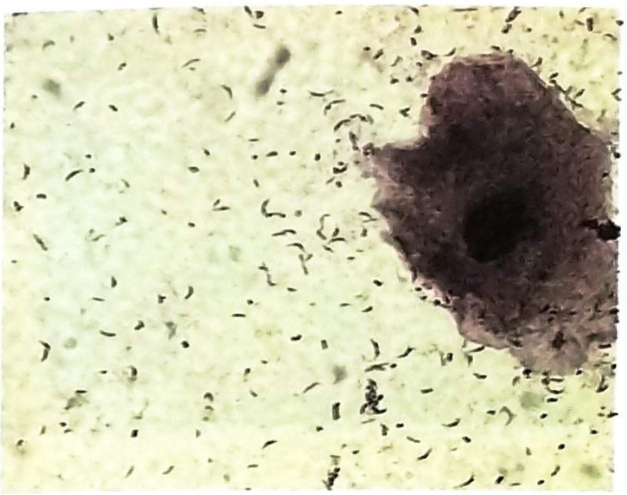
مورد بالینی ۲–۲۸. اندوکاردیت لاکتوباسیلوس

بررســی زیر، یک توصیف کلاســیک از اندوکاردیت ناشــی از لاکتوباســیلوس می‌باشــد. یــک زن ۶۲ ســاله به علت فیبریلاســیون آئــورت و ســابقه دو هفته‌ای از علایم شــبه آنفلوانزا در بیمارستان بستری شد. چهار هفته قبل از پذیرش، بیمار بدون انجام پیشــگیری دارویی تحــت عمل جراحی بر روی دندانــش قرار گرفته بود. بیمار در کودکی ســابقه‌ای از تب روماتیســمی داشت که منجر به پرولاپس دریچه میترال، برگشت خونی و استفراغ شــده بود. در معاینه، بیمار فاقد تب بوده و تاکی کاردی و تاکی پنی خفیفی داشت. در معاینه قلب، مورمور سیســتولیک وجود داشت. سه کشت خونی جمع‌آوری شــد که در همه آن‌ها لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس رشد نمود. بیمار به صورت ترکیبی با پنی‌ســیلین و جنتامایسین به مدت ۶ هفته درمان شــد و بهبودی کاملش را بازیافت. این بررسی، ضرورت پروفیلاکســی آنتی بیوتیکی در طــی انجام اعمال جراحی دندان در افراد دارای آســیب‌های زمینه‌ای دریچه‌های قلبی و نیز نیاز به درمان آنتی بیوتیکی به صورت ترکیبی جهت درمان موفقیت آمیز عفونت‌های جدی ناشی از لاکتوباسیلوس را نشان می‌دهد.

انتهاهای نوک تیز هستند. علیرغم ظاهرشان در نمونه‌های رنگ آمیزی شده با رنگ گرم (شکل ۷–۲۸)، این باکتری‌ها به عنوان باســیل‌های گرم مثبت طبقه بندی می‌شوند زیرا آن‌ها: (۱) دیواره سلولی گرم مثبت دارند، (۲) اندوتوکسین (Endotoxin) ندارند، و (۳) به ونکومایسین، کلیندامایسین، اریترومایسین و آمپی‌سیلین حساس هستند، اما به کلیستین (Colistin) مقاوم می‌باشــند. این ارگانیسم‌ها مشکل پسند و ســخت رشــد بوده و حتی بر روی محیط‌های غنی شده با سرم اســب یا خرگوش نیز به آهســتگی رشد می‌یابند. از بیــن دو گونه موبیلونکــوس، موبیلونکــوس کورتیزی (M. curtisii) به ندرت در واژن زنان سالم یافت می‌شود، اما در زنان مبتلا به واژینوز باکتریایی (Bacterial Vaginosis) (واژینیت) به تعداد فراوان وجود دارد. ظاهر میکروســکوپی آن‌ها به عنوان یک شاخص مفید برای این بیماری است، اما نقش دقیق این ارگانیسم‌ها در بیماریزایی واژینوز باکتریال نامشخص است.

کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)

در ســال ۲۰۱۶ نــام پروپیونــی باکتریــوم به کوتی

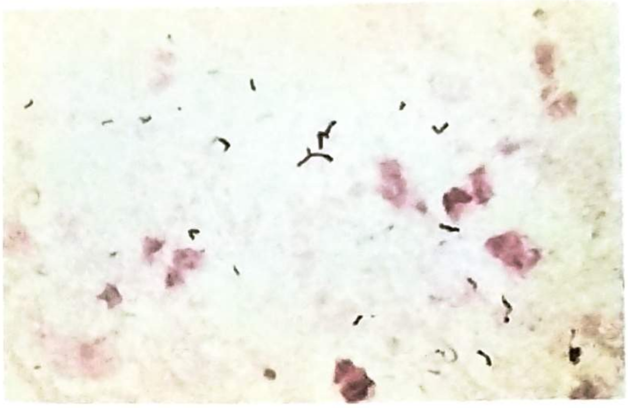


شــکل ۷–۲۸. رنگ آمیزی گرم *موبیلونکوس*. سلول‌ها خمیده هستند و دارای انتهاهای نوک تیز (Pointed ends) می‌باشند.

باکتریوم تغییر یافت. هر دو نــام بطور معمول در مقالات دیده می‌شوند زیرا شایع‌ترین گونه (کوتی باکتریوم آکنس) باکتری مسئول آکنه و عفونت‌های فرصت‌طلب است (مورد بالینی ۳–۲۸) و هر دو نام در این ویرایش میکروب‌شناسی پزشکی استفاده می‌شود. کوتی باکتریوم‌ها باسیل‌های گرم مثبت و کوچک هســتند که غالبا در توده‌ها یا زنجیره‌های

مورد بالینی ۳–۲۸. شــانت آلــوده به کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)

Chu و همکارانش، سه بیمار مبتلا به عفونت سیستم عصبی مرکزی ناشــی از پروپیونی باکتریوم آکنس را گزارش کردند. یک زن ۳۸ ســاله مبتلا به هیدروسفال مادرزادی، سابقه یک هفته‌ای از کاهش هوشیاری، سردرد و استفراغ را نشان میداد. او ۵ سال قبل از این علایم، تعداد زیادی شانت بطنی ـ صفاقی داشــت. بیمار بدون تب بود و هیــچ علامتی از مننژیت وجود نداشت، اما او خواب آلود بود و تنها با تحریکات عمیق، تحریک می‌شــد. مایع مغزی نخاعی(CSF) جمع‌آوری شده از شانت، فاقد اریتروسیت بود اما ۵۵ عدد WBC داشت، سطوح پروتئین بالا بود و گلوکز به طور جزئی پایین بود. در رنگ آمیزی گرم، باســیل‌های گرم مثبت و پلی مورف مشاهده شد و در کشت بیهوازی CSF، پروپیونی باکتریوم آکنس رشد یافت. پس از ۱ هفته درمان با پنی‌ســیلین دوز بالا، CSF در رنگ آمیزی گرم و کشت مثبت باقی ماند. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و همه مــواد خارجی را حذف کردند. بیمار مجددا به مدت ۱۰ هفته با پنی‌سیلین درمان شد. این بررسی ماهیت مزمن و تقریبا بدون علامت این بیماری و نیاز به حذف شانت و دیگر اجسام خارجــی و نیز نیاز به درمان طولانی مدت را نشــان می‌دهد.



شکل ۸-۲۸. رنگ آمیزی گرم کوتی باکتریوم *(پروپیونی باکتریوم)* در کشت خون.

کوتاه آرایش می‌یابند (شکل ۸-۲۸). آن‌ها معمولا بر روی پوست (برخلاف *اکتینومایسس*)، ملتحمه چشم، گوش خارجی و در اوروفارنکس و مجرای تناسلی زنان یافت می‌شوند. همچنین کوتی باکتریوم معمولاً از کشت‌های خونی جداسازی می‌شود، اما این یافته معمولاً نشان دهنده آلودگی نمونه باکتری‌های روی سطح پوست در محل خونگیری می‌باشد.

نقش اصلی *کوتی باکتریوم آکنس* در ایجاد آکنه تحریک پاسخ التهابی است. تولید پپتیدهای با وزن مولکولی پایین توسط باکتری‌های ساکن در فولیکول‌های سباسه، سبب جذب لکوسیت‌ها می‌گردد. باکتری‌ها فاگوسیت می‌شوند و بعد از آزادسازی آنزیم‌های هیدرولیتیک توسط باکتری (لیپازها (Lipases)، پروتئازها (Proteases)، نورآمینیداز (Neuraminidase) و هیالورونیداز (Hyaluronidase)) پاسخ التهابی موضعی تحریک می‌شود.

کوتی باکتریوم می‌تواند روی اغلب محیطهای معمول رشد یابد، اگرچه ممکن است جهت مشاهده رشد به ۲ تا ۵ روز زمان نیاز باشد. هنگام جمع‌آوری نمونه باید دقت نمود تا نمونه‌ها با ارگانیسم‌های نرمال موجود در پوست آلوده نشود. همچنین اهمیت یک ایزوله جداسازی شده باید با توجه به علایم بالینی تفسیر شود (وجود کتتر یا سایر اجسام خارجی که می‌توانند به عنوان یک کانون برای این پاتوژن‌های فرصت طلب عمل نمایند).

آکنه (Acne) ارتباطی با کارآیی پاکیزگی پوست ندارد، زیرا ضایعات در داخل فولیکول‌های سباسه ایجاد می‌شوند. به همین دلیل، آکنه عمدتا از طریق استفاده موضعی از بنزوئیل پروکسید [Benzoyl Peroxide] و آنتی بیوتیک‌ها مهار می‌شود. آنتی بیوتیک‌هایی از قبیل اریترومایسین و کلیندامایسین جهت درمان موثر می‌باشند.

بیفیدوباکتریوم و یوباکتریوم

گونه‌های *بیفیدوباکتریوم* (*Bifidobacterium*) و *یوباکتریوم* (*Eubacterium*) معمولا در اوروفارنکس، روده بزرگ و واژن یافت می‌شوند. این باکتری‌ها می‌توانند از نمونه‌های بالینی جداسازی شوند اما پتانسیل بیماریزایی خیلی پایینی دارند و معمولا جداسازی آن‌ها به عنوان آلودگی‌های بی اهمیت از نظر بالینی در نظر گرفته می‌شود. تائید نقش اتیولوژیک این باکتری‌ها در عفونت، نیازمند جداسازی مکرر تعداد زیادی ارگانیسم در نمونه‌های متعدد و عدم وجود دیگر ارگانیسم‌های بیماریزا می‌باشد.

کوکسی‌های گرم منفی بی‌هوازی

کوکسی‌های گرم منفی بی‌هوازی به استثناء موقعی که به عنوان آلوده‌کننده‌ها وجود دارند به ندرت از نمونه‌های بالینی جدا می‌شوند. اعضاء جنس *ویلونلا* بی‌هوازی‌های غالب در اوروفازنکس می‌باشند اما آنها کمتر از ۱ درصد کل بی‌هوازی‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی را تشکیل می‌دهند. سایر کوکسی‌های بی‌هوازی به ندرت جدا شده‌اند.

باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی

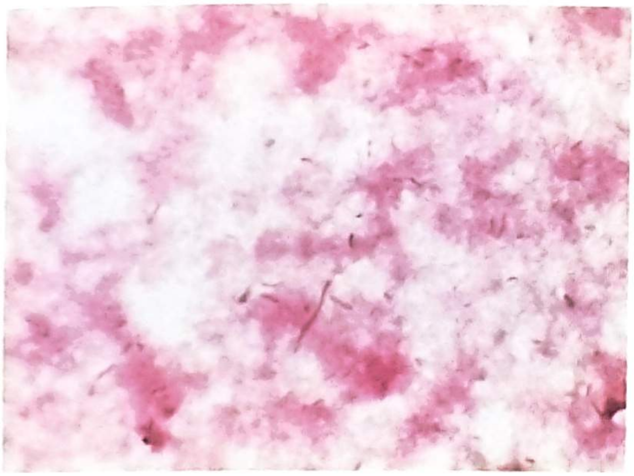
مهمترین باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی در جنس‌های *باکتروئیدیس* (*Bacteroides*)، *فوزوباکتریوم* (*Fusobacterium*)، پورفیروموناس (*Porphyromonas*)، و پرووتلا (*Prevotella*) می‌باشند (جدول ۱-۲۸ را ببینید). این بی‌هوازی‌ها روی اغلب سطوح مخاطی باکتری‌های غالب هستند و تعداد آن‌ها ۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر باکتری‌های هوازی است. علیرغم تعداد زیاد و تنوع این باکتری‌ها، اکثر عفونت‌ها توسط تعداد اندکی از گونه‌ها ایجاد می‌گردند (جدول ۳-۲۸).

جنس *باکتروئیدس* از بیش از ۱۰۰ گونه و زیرگونه تشکیل شده است و *باکتروئیدس فراژیلیس* مهمترین

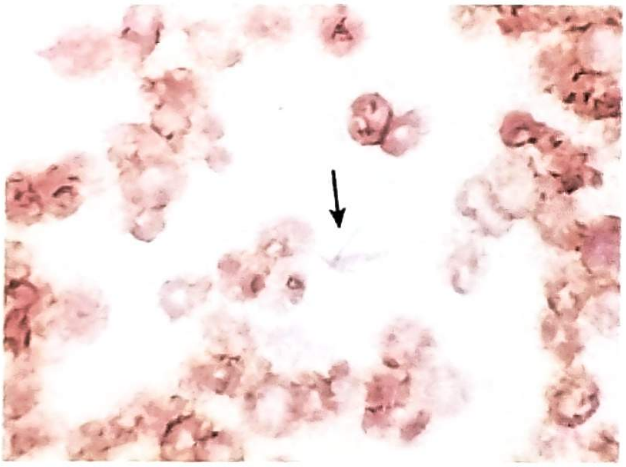
جدول ۳-۲۸. باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی شایع مسئول بیماری انسانی

عفونت	باکتری
سر و گردن	باکتروئیدس اورئولیتیکوس
	فوزوباکتریوم نوکلئاتوم
	فوزوباکتریوم نکروفوروم
	پورفیروموناس آسکارولیتیکا
	پورفیروموناس ژنژیوالیس
	پرووتلا اینترمدیا
	پرووتلا ملانینوژنیکا
داخل شکمی	باکتروئیدس فراژیلیس
	باکتروئیدس تتایوتائومیکرون
	پرووتلا ملانینوژنیکا
تناسلی	باکتروئیدس فراژیلیس
	پرووتلا بیویا
	پرووتلا دیسینس
پوست و بافت نرم	باکتروئیدس فراژیلیس
باکتریمی	باکتروئیدس فراژیلیس
	باکتروئیدس تتایوتائومیکرون
	گونه‌های فوزوباکتریوم

عضو این جنس می‌باشد. ویژگی شایع اغلب گونه‌های جنس باکتروئیدس آن است که رشد آنها توسط صفرا (Bile) تحریک می‌شود. باکتروئیدس فراژیلیس از نظر اندازه و شکل پلئومورف بوده و شبیه جمعیت مخلوطی از ارگانیسم‌ها که به صورت تصادفی در رنگ آمیزی گرم مورد آزمایش قرار می‌گیرند، می‌باشد (شکل ۹-۲۸). سایر باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی می‌توانند بسیار کوچک (مانند *پورفیروموناس*، *پرووتلا*) یا خیلی کشیده (مانند فوزوباکتریوم، شکل ۱۰-۲۸) باشند. اغلب باسیل‌های بی‌هوازی‌های گرم منفی در رنگ آمیزی گرم ضعیف رنگ می‌گیرند، بنابراین نمونه‌های رنگ آمیزی شده باید به دقت آزمایش شوند. اگرچه *باکتروئیدس فراژیلیس* در محیط کشت سریع رشد می‌کنند، اما سایر باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی سخت رشد بوده و کشت‌ها باید برای مدت ۳ روز یا بیشتر انکوبه شوند تا بتوان باکتری‌ها را شناسایی نمود.



شکل ۹-۲۸. *باکتروئیدس فراژیلیس* ارگانیسم‌ها به صورت باسیل‌های گرم منفی و پلئومورف کم رنگ مشاهده می‌شوند.



شکل ۱۰-۲۸. *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم*. ارگانیسم‌ها نازک، کم‌رنگ و بلند با انتهاهای نوک تیز می‌باشند (مثلاً فوزیفورم).

فیزیولوژی و ساختار

باکتروئیدس دارای ساختار دیواره سلولی تیپیک گرم منفی بوده که می‌تواند به وسیله کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) احاطه شود. ترکیب اصلی دیواره سلولی لیپوپلی ساکارید (LPS) سطحی است. برخلاف ملکول‌های LPS موجود در فوزوباکتریوم و باسیل‌های گرم منفی هوازی، LPS *باکتروئیدس*، فعالیت اندوتوکسینی (Endotoxin Activity) نداشته یا فعالیت بسیار ضعیفی دارد. این بدان دلیل است که ترکیب لیپید A (Lipid A) در LPS فاقد گروه‌های فسفات (Phosphate Groups) روی انتهای گلوکز آمین (Glucosamine) است و تعداد اسیدهای چرب متصل به قندهای آمینی کاهش

یافته است که هر دو فاکتور با کاهش فعالیت اندوتوکسینی (Endotoxin Activity) مرتبط می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

باکتروئیدس فراژیلیس و سایر گونه‌های *باکتروئیدس* و *پورفیروموناس ژنژیوالیس* می‌توانند به وسیله اجزاء فیمبریه به سلول‌های اپی‌تلیال و ملکول‌های خارج سلولی (مانند فیبرینوژن، فیبرونکتین، لاکتوفرین) اتصال یابند. همچنین، فیمبریه (Fimbriae) *پورفیروموناس ژنژیوالیس* برای بیان سایتوکین‌های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا و اینترلوکین یک بتا (IL-1β) مهم می‌باشد. سویه‌های *باکتروئیدس فراژیلیس* (*B. fragilis*) و *پرووتلا ملانینوژنیکا* (*Prevotella melaninogenica*) می‌توانند نسبت به سایر بی‌هوازی‌ها، به طور موثری به سطوح صفاقی متصل شوند، زیرا سطح آن‌ها با کپسول پلی ساکاریدی پوشیده شده است. این کپسول همانند سایر کپسول‌های باکتریایی ضدفاگوسیتوز نیز است و فاکتور بیماریزایی مهمی در *باکتروئیدس فراژیلیس* محسوب می‌شود. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (مانند اسید سوکسینیک (Succinic Acid)) که در طی متابولیسم بی‌هوازی تولید می‌شوند، از عمل فاگوسیتوز و کشته شدن داخل سلولی ممانعت بعمل می‌آورند. سرانجام، پروتئازها (Proteases) که توسط بعضی از گونه‌های *پورفیروموناس* و *پرووتلا* تولید می‌شوند، سبب تخریب ایمنوگلوبولین‌ها می‌گردند.

معمولا باکتری‌های بی‌هوازی که قادر به ایجاد بیماری هستند، می‌توانند وجود اکسیژن را تحمل کنند. کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز که به ترتیب سبب غیر فعال شدن پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های آزاد سوپر اکسید (O_2^-) می‌شوند، در تعداد زیادی از سویه‌های بیماریزا وجود دارند.

سویه‌های انتروتوکسیژنیک (Enterotoxigenic) *باکتروئیدس فراژیلیس* که ایجاد بیماری اسهال می‌کنند، تولید یک توکسین متالوپروتئاز روی حساس به حرارت (توکسین *باکتروئیدس فراژیلیس*[1]) می‌نمایند. این توکسین سبب تغییرات مورفولوژیک در اپیتلیوم روده‌ای از طریق نوآرایی F– اکتین (F–actin Rearrangment) می‌شود که منجر به تحریک ترشح کلرید (Chloride) و از دست رفتن مایعات می‌گردد. همچنین این انتروتوکسین سبب تحریک ترشح IL-8 توسط سلول‌های اپتلیال روده‌ای شده و بنابراین در صدمات التهابی به اپی تلیوم دخیل می‌باشد.

اپیدمیولوژی

همانطور که گفته شد، بی‌هوازی‌ها به تعداد زیادی در بدن انسان کلونیزه می‌شوند. نقش‌های متعدد مهم آن‌ها در این مکان‌ها شامل حفظ فلور باکتریایی ساکن، ممانعت از کلونیزه شدن ارگانیسم‌های بیماریزا از منابع برون‌زا (Exogenous)، کمک به هضم غذا و تحریک ایمنی میزبان می‌باشد. این ارگانیسم‌های محافظت کننده طبیعی، هنگامی که از جایگاه درون‌زا به سمت مناطقی که در حالت نرمال استریل هستند جابجا شوند، باعث بیماری می‌شوند. بنابراین ارگانیسم‌های شناخته شده به عنوان فلور طبیعی می‌توانند توسط ضربه یا بیماری از سطوح مخاطی که به طور نرمال در آنجا کلونیزه شده‌اند به بافت‌ها یا مایعات استریل انتشار یابند.

همانطور که انتظار می‌رود این عفونت‌های اندوژن توسط وجود ارگانیسم‌های چند میکروبی مختلط تشخیص داده می‌شوند. با این وجود، مهم است بدانیم که مخلوط ارگانیسم‌های موجود در سطوح مخاطی افراد سالم با ارگانیسم‌هایی که در بافت‌های مبتلا به بیماری وجود دارند، متفاوت می‌باشد. مطالعات جمعیت میکروبی یا میکروبیوم (Microbiome) سطوح مخاطی سالم، مخلوط کمپلکسی از بسیاری گونه‌های باکتریایی را نشان داده است. در حالت بیماری ترکیب میکروبی کمتر دچار تغییر می‌شود (یعنی گونه‌های کمتری وجود دارند) و ارگانیسم‌های با اهمیت‌تر از نظر بالینی غالب می‌باشند. برای مثال، باکتروئیدس فراژیلیس به طور شایعی مرتبط با پلوروپنومونی، عفونت‌های داخل شکمی و تناسلی می‌باشد. با این وجود، این ارگانیسم کمتر از ۱ درصد فلور کولون را تشکیل می‌دهد و به ندرت از اوروفارنکس یا مجرای تناسلی افراد سالم جدا می‌شود، مگر اینکه از تکنیک‌های بسیار انتخابی استفاده شوند.

بیماری‌های بالینی

عفونت‌های مجرای تنفسی

نزدیک به نیمی از عفونت‌های مزمن سینوس‌ها، گوش‌ها و تقریباً همه عفونت‌های دندانی شامل مخلوطی از بی‌هوازی‌های گرم منفی هستند و پرووتلا (*Prevotella*)،

1- Heat-labile Zinc Methalloprotease Toxin (*B. fragilis* toxin)

پورفیروموناس (*Porphyromonas*)، فوزوباکتریوم (*Fusobacterium*) و باکتروئیدس‌های غیر فراژیلیس (non–*fragilis Bacteroides*) به طور شایع‌تر جدا می‌شوند. بی‌هوازی‌ها کمتر با عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی در ارتباط هستند، مگر آنکه سابقه‌ای از آسپیراسیون ترشحات دهانی وجود داشته باشد.

آبسه مغزی

عفونت‌های بی‌هوازی مغز به طور تیپیک با سابقه‌ای از سینوزیت یا اوتیت مزمن مرتبط می‌باشد. چنین سابقه‌ای توسط شواهد رادیولوژی مربوط به مغز تأیید می‌شود. یک عامل غیر شایع جهت بروز چنین عفونت‌هایی مربوط به انتشار باکتریمی از منبع ریوی می‌باشد. در این مورد، آبسه‌های متعددی وجود دارند. شایع‌ترین بی‌هوازی‌ها در چنین عفونت‌های چند میکروبی شامل گونه‌های پرووتلا (*Prevotella*)، پروفیروموناس (*Porphyromonas*) و فوزوباکتریوم (*Fusobacterium*) (همچنین پپتواستریپتوکوکوس (*Peptostreptococcus*) و دیگر کوکوسی‌های بی‌هوازی و هوازی) می‌باشند.

عفونت‌های داخل شکمی

علی‌رغم جمعیت متنوعی از باکتری‌ها که مجرای گوارشی (GI) را کلونیزه می‌کنند، نسبتاً تعداد کمی از گونه‌ها در ارتباط با عفونت‌های داخل شکمی می‌باشند. در واقع بی‌هوازی‌ها از همه این عفونت جدا شده‌اند و *باکتروئیدس فراژیلیس* شایع‌ترین ارگانیسم می‌باشد (شکل ۱۱–۲۸). دیگر بی‌هوازی‌های مهم شامل باکتروئیدس تتایوتائومیکرون (*B. thetaiotaomicron*) و پرووتلا ملانینوژنیکا (*P. melaninognica*) و همینطور کوکسی‌های گرم مثبت هوازی و بی‌هوازی می‌باشند.

عفونت‌های دستگاه تناسلی زنان

مخلوطی از بی‌هوازی‌ها اغلب مسئول ایجاد عفونت در مجرای تناسلی زنان هستند (مثلا بیماری‌های التهابی لگن، آبسه‌ها، اندومتریت، عفونت‌های زخم جراحی). گرچه انواعی از بی‌هوازی‌ها می‌توانند از بیماران دارای این عفونت‌ها جدا شوند، اما پرووتلا بیویا (*P. bivia*) و پرووتلا دیسینس (*P. disiens*) مهمترین ارگانیسم‌ها هستند و عمدتاً

مورد بالینی ۴–۲۸. فاسیت نکروز دهنده رتروپریتوئنال

Pryor و همکارانش، بیماری بدحال با فاسیت چندمیکروبی را شرح می‌دهند. مردی ۳۸ ساله با سابقه ۱۰ سال عفونت با HIV تحت برداشت هموروئید قرار گرفته بود. در طول ۵ روز بعد، درد ران و باسن در او در حال گسترش بود. ضربان قلب او ۱۲۰ ضربه در دقیقه، فشار خونش ۱۲۰/۶۰ میلی متر جیوه، ضربان تنفس او ۲۲ تنفس در دقیقه و دمای بدنش ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد بود. معاینه پزشکی افزایش اریتما در اطراف محل جراحی، پهلو، ران و اطراف شکم را نشان می‌داد. گاز در بافت مناطق اریتما مشاهده می‌شد که به اطراف سینه در حال گسترش بود. از بافت نکروزه ترشحات قهوه‌ای با بوی بد یافت شد. جراحی‌های متعدد برای بریدن بافت درگیرشده لازم بود. در کشت که در حین جراحی به دست آمده بود، مخلوطی از میکروارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی رشد کرد که اشریشیاکلی، استرپتوکوکوس بتا همولیتیک و *باکتروئیدس فراژیلیس* غالب بودند. این مورد بالینی عوارض بالقوه جراحی رکتال شامل تخریب شدید بافت، علت چندمیکروبی با *باکتروئیدس فراژیلیس* به عنوان یک ارگانیسم برجسته و نکروزدهنده بافت با گاز و بوی بد را شرح می‌دهد.

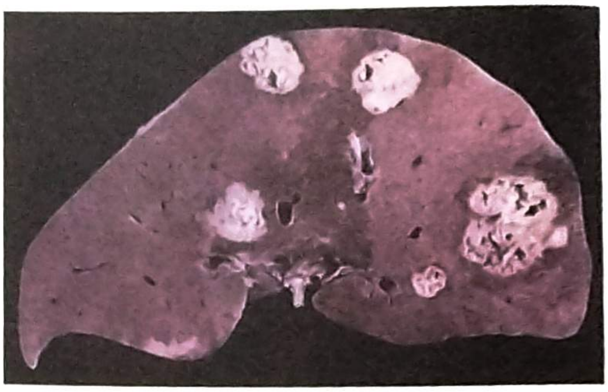
باکتروئیدس فراژیلیس مسئول تشکیل آبسه می‌باشد.

عفونت‌های پوست و بافت نرم

گرچه باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی جزء فلور نرمال پوست نیستند (برخلاف ارگانیسم‌های *پپتواسترپتوکوکوس* و کوتی باکتریوم (*پروپیونی باکتریوم*)، آن‌ها می‌توانند از طریق گزش و یا از طریق آلودگی سطح ضربه دیده، وارد بدن شوند. در بعضی موارد ممکن است ارگانیسم‌ها به سادگی کلونیزه شده و یک زخم را بدون ایجاد بیماری به وجود آورند، در سایر موارد کلونیزاسیون ممکن است سریعا به یک بیماری تهدیدکننده حیات مانند میونکروز پیشرفت کند (شکل ۱۲–۲۸). باکتروئیدس فراژیلیس ارگانیسمی است که عمدتاً با این بیماری مهم در ارتباط می‌باشد (مورد بالینی ۴–۲۸).

باکتریمی

زمانی باکتری‌های بی‌هوازی عامل بیش از ۲۰ درصد همه موارد باکتریمی با اهمیت از نظر بالینی بودند،



شکل ۱۱-۲۸. آبسه کبدی ناشی از *باکتروئیدس فراژیلیس*.

اما این ارگانیسم‌ها امروزه عامل کمتر از ۵ درصد چنین عفونت‌هایی هستند. این کاهش شیوع بیماری به طور کامل مشخص نگردیده است، ولی احتمالا می‌توان آن را به استفاده گسترده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف دارای فعالیت ضد بی‌هوازی نسبت داد. باکتروئیدس فراژیلیس (*B. fragilis*) بی‌هوازی است که به طور شایع از کشت‌های خون جدا می‌شود.

گاستروانتریت

سویه‌های تولید کننده انتروتوکسین (Enterotoxin-producing) باکتروئیدس فراژیلیس می‌توانند منجر به اسهال آبکی خود محدود شونده شوند. اکثر این عفونت‌ها در کودکان کمتر از ۵ سال مشاهده شده است، اگرچه بیماری در بالغین هم گزارش شده است.

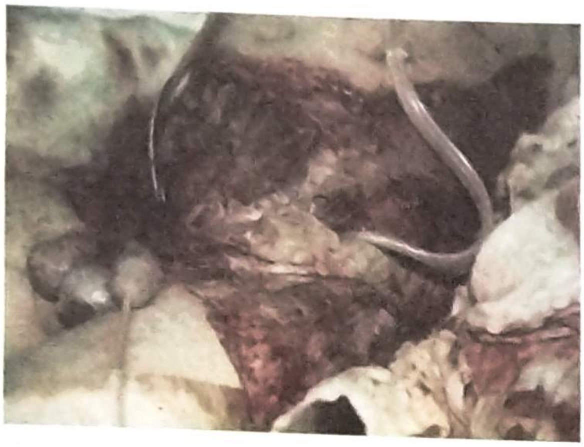
تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

آزمایش میکروسکوپی نمونه‌های بیماران مشکوک به عفونت‌های بی‌هوازی، می‌تواند مفید باشد. گرچه ممکن است باکتری‌ها به طور ضعیف و نامنظم رنگ بگیرند ولی مشاهده باسیل‌های گرم منفی چندشکلی می‌تواند اطلاعات اولیه مفیدی را فراهم کند.

کشت

نمونه‌ها باید در یک سیستم فاقد اکسیژن جمع‌آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شوند و سریعا در محیط اختصاصی برای به دست آوردن بی‌هوازی‌ها تلقیح شده و در شرایط



شکل ۱۲-۲۸. عفونت چند میکروبی سینرژیستیک که شامل *باکتروئیدس فراژیلیس* و سایر بی‌هوازی‌ها می‌باشد. عفونت در کیسه بیضه شروع و به سرعت به سمت بالا تنه و پایین ران‌ها پخش می‌شود و موجب میونکروزیس گسترده می‌گردد.

بی‌هوازی انکوبه شوند. به علت اینکه بیشتر عفونت‌های بی‌هوازی درون زا (Endogenous) هستند، جمع‌آوری نمونه‌ها مهم می‌باشد، به طوریکه باید احتیاط نمود که نمونه‌ها با جمعیت نرمال باکتریایی موجود در سطح مخاطی مجاور آلوده نشود. نمونه‌ها باید در محیط مرطوب نگهداری شوند، چرا که خشکی باعث کاهش قابل توجه جمعیت باکتریایی می‌گردد.

اغلب *باکتروئیدس‌ها* رشد سریعی داشته و باید در طی ۲ روز شناسایی شوند، با این وجود جداسازی سایر باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی ممکن است به انکوباسیون طولانی‌تری نیاز داشته باشند. علاوه بر این، بعضی مواقع جداسازی همه باکتری‌های مهم بالینی مشکل است زیرا ارگانیسم‌های مختلفی در عفونت‌های چند میکروبی وجود دارند. استفاده از محیط‌های انتخابی از قبیل محیط‌های غنی شده با صفرا (Bile)، جداسازی اکثر بی‌هوازی‌های مهم را آسان می‌کند (شکل ۱۳-۲۸).

تشخیص باکتریایی

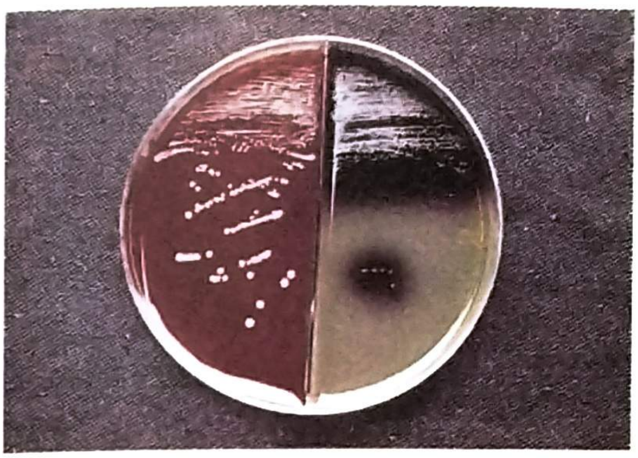
اگرچه شناسایی بی‌هوازی‌های گرم منفی به طور رایج به وسیله تست‌های بیوشیمیایی انجام می‌شده است، اما گسترش گونه‌های جدیداً شناخته شده، این روش را غیرقابل اعتماد نموده است. آنالیز توالی ژن‌های اختصاصی گونه (مثلاً ژن 16S ribosomal RNA) یک روش قابل اعتماد اما زمانبر و پرهزینه می‌باشد. اخیراً روش‌های

پروتئومیک (Proteomic) (یعنی اسپکترومتری جرمی (Mass Spectrometry) جهت آنالیز طیفی پروفایل‌های پروتئین اختصاصی گونه) برای شناسایی ارگانیسم مورد استفاده قرار گرفته است و روش تشخیص انتخابی (Choice) است.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان آنتی بیوتیکی به همراه مداخله جراحی، مهمترین روش برای درمان عفونت‌های بی‌هوازی بسیار شدید به حساب می‌آید. به طور واقع بتالاکتامازها تقریبا توسط همه گروه *باکتروئیدس فراژیلیس*، بسیاری از گونه‌های *پرووتلا*، *پورفیروموناس* و بعضی از ایزوله‌های *فوزوباکتریوم* تولید می‌شوند. این آنزیم سبب مقاومت باکتری‌ها به پنی‌سیلین و بسیاری از سفالوسپورین‌ها می‌گردد. مقاومت به کلیندامایسین در باکتروئیدس‌ها شایع است و مرتبط با پلاسمید می‌باشد. مترونیدازول (Metronidazole) و کارباپنم‌ها (Carbapenems) (مثلا ایمی‌پنم و مروپنم) و بتالاکتام‌های همراه با مهار کننده‌های بتالاکتاماز (β-lactam-β-lactamase Inhibitors) (مثلا پیپراسیلین - تازوباکتام) آنتی‌بیوتیک‌هایی با بهترین فعالیت علیه باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی هستند.

از آنجایی که گونه‌های *باکتروئیدس* قسمت مهمی از فلور میکروبی نرمال را تشکیل می‌دهند و به علت اینکه عفونت‌ها در نتیجه انتشار درون‌زا ارگانیسم‌ها ایجاد می‌شوند، کنترل بیماری عملاً غیرممکن است. مهم است بدانیم که تخریب سدهای طبیعی اطراف سطوح مخاطی توسط روش‌های جراحی یا تشخیصی، می‌تواند زمینه را برای ورود این ارگانیسم‌ها به مناطقی که به طور نرمال استریل هستند، فراهم نماید. اگر این سدها مورد حمله قرار گیرند درمان پیشگیری کننده با آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است لازم باشد.



شکل ۱۳-۲۸. رشد *باکتروئیدس فراژیلیس* بر روی محیط باکتروئیدس بایل اسکولین آگار (Bile-esculin Agar)، رشد بیشتر باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی توسط صفرا و جنتامایسین موجود در این محیط مهار می‌شود، در صورتی که رشد ارگانیسم‌های گروه *باکتروئیدس فراژیلیس* توسط املاح صفراوی تحریک می‌گردد. گروه *باکتروئیدس فراژیلیس* به جنتامایسین (Gentamicin) موجود در این محیط مقاوم بوده و قادرند اسکولین (Esculin) را هیدرولیز نمایند که نتیجه آن تشکیل رسوب سیاه رنگ می‌باشد.

مطالعه موردی ۱ و سوال‌ها

یک مرد ۴۱ ســاله جهت درمان یک زخم مزمن در فک خود که به بیرون ســرباز کرده بود، در بیمارستان دانشگاه پذیرش شد. بیمار سه ماه قبل تعداد زیادی از دندان‌های خود را کشیده بود و در زمان پذیرش، بهداشت دهانی ضعیف و نفس بدبویی داشــت. ندول‌های پوستی متعددی روی دندان‌های پوسیده را پوشانده بود و بعضی از ندول‌ها پاره شده بودند. ماده تخلیه شده حاوی مایع سرمی ـ خونی با گرانول‌های سخت و کوچک بود.

۱. تشخیص اکتینومایکوز مورد نظر است. شما جهت تأیید این تشخیص، چگونه نمونه برداری کرده و انتقال میدهید؟ کدام تست‌های تشخیصی را باید انجام دهیم؟
۲. اپیدمیولوژی اکتینومایکوز را توضیح دهید؟ فاکتورهای خطر این بیماری کدامند؟
۳. کدام بیماری‌ها توســط کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم) ایجاد می‌شوند؟ شایع‌ترین مخزن این ارگانیسم چیست؟

مطالعه موردی ۲ و سوال‌ها

یک مرد ۶۵ ســاله به بخش اورژانس یک بیمارســتان محلی منتقل گردید. او به طور حاد دردهای شــکمی و درجه حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد را نشان داد. به علت اینکه بیمار مشکوک بــه التهاب آپاندیس بــود، به اتاق جراحی انتقــال گردید. در لاپاروتومــی، پارگی آپاندیس که توســط تقریبا ۲۰ میلی لیتر از چرک بدبو احاطه شــده بود، مشخص گردید. چرک تخلیه گردیــد و جهت کشــت باکتری‌های هــوازی و بی‌هوازی به آزمایشگاه ارســال شــد. بعد از عمل، برای بیمار درمان آنتی بیوتیکی شروع گردید. در رنگ آمیزی گرم از نمونه، مخلوطی از ارگانیســم‌های چند میکروبی مشاهده شــد و کشت برای باکتروئیدس فراژیلیس، اشریشــیاکلی و انتروکوکوس فکالیس مثبت گردید.

۴. کدام میکروارگانیسم‌ها سبب آبسه می‌شوند؟ چه فاکتورهای ویرولانسی منجر به ایجاد آبسه می‌شوند؟
۵. باکتروئیــدس فراژیلیس در چه قســمت‌هایی از بدن عامل عفونت می‌باشند؟
۶. چه آنتی بیوتیکی برای درمــان عفونت چند میکروبی باید انتخاب شوند؟
۷. از سایر باســیل‌های گرم منفی بی‌هوازی کدامیک عوامل مهم بیماریزا در انسان می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. تأیید تشـخیص اکتینومایکوز مشکل است. نمونه‌ها باید به دور از آلودگی دهانی جمع‌آوری گردند، زیرا اکتینومایسـس بخشـی از فلور نرمال اوروفارنژیال می‌باشد. علاوه براین، ارگانیسم‌های نسـبتاً اندکی ممکن اسـت در نمونه وجود داشته باشـند زیرا این یک عفونت مزمن می‌باشد و کشت ممکن اسـت نیاز به انکوباسـیون به مدت یـک هفته یا بیشـتر می‌باشـند. به این دلایل، بسیاری از تشخیص‌های اکتینومایکوز مورد تأیید نمی‌باشـند. گرانول‌های موجود در نمونه‌ها (تحت عنوان گرانول‌های سولفور نامیده می‌شوند) باید خرد شـده و به صورت میکروسـکوپی بررسی شوند. باسـیل‌های گرم مثبت قـرار گرفته در رسـوبات معدنی بی‌شکل باید مشاهده شوند.

۲. اکتینومایسـس اوروفارنکس، مجرای گوارشـی و واژن را کلونیزه می‌نماید. عفونت‌های ناشـی از این ارگانیسـم‌ها معمولاً مزمن بوده، پس از ضربه به مخاطی که ارگانیسـم در آنجا کلونیزه شده، ارگانیسم‌ها به آهستگی به بافت‌های عمقی پیشـرفت می‌نماینـد. عفونت از طریق گسـترش زخم‌هـای گرانولوماتوز مزمن که چرکی بوده و تشـکیل آبسـه‌هایی می‌دهند که از طریق مجاری سینوسی به هم متصل شده‌اند، شناسایی می‌گردد. اکتینومایکوز لگنی عمدتاً مرتبط با وجود دستگاههای درون رحمی می‌باشد. بهداشت دهانـی ضعیف بیمار آن را مسـتعد اکتینومایکوز صورتی-گردنی می‌نماید.

۳. پروپیونـی باکتریـوم آکنـس عامل آکنـه و عفونت‌های فرصت‌طلـب در بیمـاران دارای دسـتگاههای مصنوعی یا ابزارهـای درون عروقی، می‌باشـد. پروپیونی باکتریوم پروپیونیکوس سبب کانالیکولیت لاکریمال (التهاب مجرای اشـکی) و آبسه‌ها می‌گردد. هر دو ارگانیسم سطح پوست و غشاءهای مخاطی را کلونیزه می‌نمایند.

۴. در این مورد بالینی تشـکیل آبسـه به احتمال زیاد توسط باکتروئیدس فراژیلیس انجام می‌شود. کپسول پلی‌ساکاریدی مهاجرت لکوسیتی و تشکیل آبسه را تحریک می‌نماید.

۵. باکتروئیـدس فراژیلیس در تعداد نسـبتا کمـی، کولون را کلونیزه می‌نماید. با این وجود، این ارگانیسم بسیار بیماریزا بوده و در بسـیاری از بخش‌های بدن شـامل ریه‌ها (آبسه ریوی)، سیسـتم عصبی مرکزی (آبسه مغزی)، شکم (آبسه داخل شـکمی)، مجرای ادراری تناسـلی (آبسـه ریوی)، مجرای گوارشـی (گاستروانتریت)، سیسـتم قلبی عروقی (ترومبوفلبیت، سپتی سـمی) و بافت‌های نرم (میونکروز)، ایجاد بیماری می‌نماید.

۶. مترونیدازول به طور یکسـانی علیه باکتروئیدس فعال بوده و کارباپنم‌ها (مانند ایمی‌پنم، مروپنم) علیه اغلب سـویه‌ها فعـال می‌باشـند. اشریشـیاکلی معمولاً بـه کارباپنم‌ها و سفالوسـپورین‌های وسیع‌الطیف حسـاس می‌باشد. درمان عفونت‌های انتروکوکی شدید نیاز به استفاده از آنتی‌بیوتیک مؤثر علیه دیواره سـلولی (مثلاً بتالاکتام، ونکومایسین) به همراه یک آمینوگلیکوزید می‌باشد.

۷. دیگر باسیل‌های گرم منفی مرتبط با بیماری انسانی شامل پرووتلا، پورفیروموناس و فوزوباکتریوم می‌باشند.

فصل ۲۹ ترپونما، بورلیا و لپتوسپیرا

مرد همجنس‌باز ۲۳ ساله‌ای با زخمی دردناک روی بدنه آلت تناسلی خود به بخش اورژانس مراجعه کرده بود. سیفلیس اولیه مورد ظن قرار گرفت و سپس با استفاده از تست‌های سرولوژی تأیید شد. کمتر دانشجویی است که با بیماری‌های ایجاد شونده توسط اسپیروکت‌های مورد بحث در این بخش یعنی سیفلیس، بیماری لایم، تب راجعه و لپتوسپیروز، آشنا نباشد.

۱. چرا حتی با وجود اینکه پنی‌سیلین به طور یکسان علیه ترپونما پالیدوم فعال می‌باشد بسیاری از بیماران مبتلا به سیفلیس دچار عفونت‌های مزمن می‌گردند؟
۲. مهمترین مخزن و ناقل برای انتقال عفونت‌های بورلیا بورگدورفری در انسان‌ها کدام می‌باشند؟
۳. مفیدترین تست تشخیصی جهت بیماری لایم موضعی اولیه و برای بیمارانی که دچار آرتریت یا عوارض نورولوژیک شده‌اند، کدام می‌باشد؟
۴. کدام نمونه‌ها جهت جداسازی لپتوسپیرا در کشت، مناسب می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. سیفلیس اولیه به وسیله یک زخم بدون درد (شانکر) در محل ورود اسپیروکت مشخص می‌گردد. اگر این زخم روی بدنه آلت تناسلی مرد یا قسمت خارجی دستگاه تناسلی خانم‌ها ایجاد شده باشد لزیون باید دیده شود، و اگر در درون واژن تشکیل شده باشد، عفونت ممکن است از نظر دور بماند. علاوه براین، زخم به طور خودبخودی از بین می‌رود، بنابراین افراد عفونی ممکن است به طور کاذب احساس کنند که بهبودی یافته‌اند. مرحله دوم سیفلیس یک راش منتشر است که همچنین به طور خودبخودی رفع می‌گردد. تظاهرات تأخیری سیفلیس ماهها تا سال‌ها بعد ظاهر خواهند شد، اما در آن زمان، آسیب جبران‌ناپذیری اتفاق افتاد.
۲. *بورلیا بورگدورفری* عامل اتیولوژیک بیماری لایم است. مخازن عمده بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا موش پاسفید و گوزن دم‌سفید می‌باشند. موش پاسفید میزبان اولیه اشکال لاروی و نیمف کنه‌های *ایکسودس* یعنی ناقل بیماری لایم می‌باشد، از آنجایی که شکل نیمف کنه‌ها مسئول اغلب عفونت‌های انسانی می‌باشد، موش‌ها مخزن مهمی محسوب می‌شوند.
۳. تظاهرات بالینی بیماری لایم با زخم‌های پوستی (اریتمای مهاجر) مشخص می‌گردد. تشخیص آزمایشگاهی در این مرحله مشکل می‌باشد، زیرا ارگانیسم به طور تیپیک در زخم به کمک میکروسکوپ دیده نمی‌شود، اغلب آزمایشگاه‌ها فاقد تجربه لازم جهت کشت ارگانیسم می‌باشند، تست‌های تکثیری اسید نوکلئیک معمولاً غیرحساس می‌باشند، و بسیاری از بیماران آنتی‌بادی‌هایی علیه عفونت تولید نمی‌کنند. بسته به زمانی که بیمار دچار آرتریت یا دیگر علائم بیماری سیستمیک می‌شود، آنتی‌بادی‌ها تقریباً به طور یکسان وجود دارند، بنابراین تشخیص سرولوژیکی قابل اعتماد است.
۴. به طور تیپیک تشخیص لپتوسپیروز به وسیله تست سرولوژی انجام می‌شود، با این وجود، اسپروکت‌ها را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های اختصاصی در طی ۱۰ روز اول بیماری بالینی از خون و پس از هفته اول و تا بیش از ۳ ماه پس از شروع بیماری بالینی، از ادرار جدا نمود.

خلاصه‌ها: ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

ترپونما پالیدوم

کلمات کلیدی

اسپیروکت مارپیچی نازک، کشت نشده، میکروسکوپی زمینه تاریک، عفونت‌های STD و مادرزادی، فرد به فرد، زخم دردناک (شانکر).

بیولوژی و بیماریزایی

- اسپیروکت مارپیچی (۰/۱ تا ۰/۲×۶ تا ۲۰ میکرومتر) بسیار نازک با رنگ‌های گرم و گیمسا دیده می‌شود، با میکروسکوپ زمینه تاریک مشاهده می‌گردد.
- پروتئین‌های غشاء خارجی اتصال به سلول‌های میزبان را تقویت می‌کنند.
- هیالورونیداز انتشار اطراف عروقی را افزایش می‌دهد.
- پوشیده شدن باکتری با فیبرونکتین باکتری را در برابر فاگوسیتوز شدن محافظت می‌کند.
- تخریب بافتی عمدتاً در نتیجه پاسخ سیستم ایمنی میزبان به عفونت اتفاق می‌افتد.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها میزبان طبیعی هستند.
- سیفلیس مقاربتی از طریق تماس جنسی یا از راه مادر منتقل می‌گردد.
- سیفلیس در سراسر جهان رخ می‌دهد، بروز فصلی خاصی ندارد.

بیماری‌ها

- سیفلیس به صورت بیماری اولیه (زخم دردناک یا شانکر در محل عفونت همراه با لنفادنوپاتی ناحیه‌ای و باکتریمی)، سیفلیس ثانویه (سندروم شبه آنفلوآنزا همراه با راش جلدی مخاطی ژنرالیزه و باکتریمی) و بیماری مرحله تأخیری (التهاب مزمن منتشر و تخریب هر ارگان یا بافت) و سیفلیس مادرزادی (اختلالات چندارگانی خفته، مرگ جنین) است.

تشخیص

- میکروسکوپ زمینه تاریک یا آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم اگر زخم‌های مخاطی در مراحل اولیه و ثانویه سیفلیس مشاهده شوند مفید هستند.
- سرولوژی در مراحل ثانویه و تأخیری سیفلیس بسیار حساس است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین داروی انتخابی است، اگر بیمار به پنی‌سیلین آلرژی داشته باشد داکسی سایکلین تجویز می‌شود.
- روش‌های مقاربت جنسی ایمن باید مورد تأکید قرار گیرد و شریک‌های جنسی بیماران عفونی شده باید درمان شوند.
- واکسنی در دسترس نیست.

بورلیا

کلمات کلیدی

اسپیروکت‌های بزرگ، اریتمای مهاجر، بیماری لایم، تب عودکننده، کنه‌های نرم و سخت، شپش بدن.

بیولوژی و بیماریزایی

- بورلیا بزرگ (۰/۲ تا ۰/۵ × ۸ تا ۳۰ میکرومتر) است و وقتی با رنگ‌های آنیلینی (مانند رنگ‌های گیمسا و رایت) رنگ‌آمیزی می‌گردند دیده می‌شوند.
- واکنش ایمنی علیه عوامل بیماری لایم ممکن است مسئول بیماری بالینی باشد.

اپیدمیولوژی

بیماری لایم

- *بورلیا بورگدوری‌فری* عامل بیماری در ایالات متحده آمریکا و اروپا می‌باشد، بورلیا گارینی و *بورلیا افضلی* عامل بیماری در اروپا و آسیا است.
- بیماری از طریق کنه‌ها از موش‌ها به انسان‌ها منتقل می‌شود، مخازن: موش‌ها، گوزن‌ها، کنه‌ها؛ ناقلین شامل ایکسودس اسکاپولاریس در شرق و میانه غربی ایالات متحده آمریکا؛ ایکسودس پاسیفیکوس در غرب ایالات متحده آمریکا؛ *ایکسودس رسینوس* در اروپا، و *ایکسودس پرسولکاتوس* در اروپای شرقی و آسیای شرقی، هستند.
- اغلب موارد بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا از دو مکان عمده شامل ایالت‌های شمال شرقی و آتلانتیک میانی (ماین تا ویرجینیا) و بالای میانه غربی (مینوسوتا و ویسکانسین) می‌باشند.
- افراد در خطر بیماری لایم شامل کسانی می‌باشند که در نواحی که بیماری در آنجا اندمیک است با کنه‌ها تماس داشته‌اند.
- در سراسر جهان گسترده است.
- بروز فصلی مرتبط با الگوهای تغذیه ناقلین است، اغلب موارد بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا در اواخر بهار و اوایل تابستان (الگوی تغذیه‌ای مرحله نیمف کنه‌ها) هستند، بیشترین موارد بیماری در ژوئن و جولای رخ می‌دهند.

تب راجعه اپیدمیک

- عامل اتیولوژیک *بورلیا رکورانتیس* است.
- از فردی به فرد دیگر منتقل می‌گردد؛ مخزن: انسان‌ها، ناقلین: شپش بدن انسان.
- افراد در خطر شامل کسانی می‌باشند که با شپش‌ها (بیماری اپیدمیک) در شرایط بد بهداشتی یا مکان‌های پرجمعیت تماس دارند.
- در اتیوپی، اریتره، سومالی و سودان رخ می‌دهد.

تب راجعه اندمیک

- بسیاری از گونه‌های بورلیا مسئول

بیماری هستند.
- از جوندگان به انسان‌ها منتقل می‌گردد؛ مخازن: جوندگان، پستانداران کوچک، کنه‌های نرم؛ ناقل: کنه‌های نرم.
- افراد در خطر شامل کسانی می‌باشند که با کنه‌ها (بیمای اندمیک) در مناطق روستایی تماس دارند.
- در سراسر جهان گسترده است و در قسمت غربی ایالات متحده آمریکا وجود دارد.

بیماری‌ها
- بورلیا مسئول دو بیماری انسانی شامل: بیماری لایم و تب راجعه (اپیدمیک و اندمیک) می‌باشند.
- گونه‌های *بورلیا* مسئول تب راجعه توانایی بروز تغییرات آنتی‌ژنی و فرار از پاکسازی توسط سیستم ایمنی را دارند، تب دوره‌ای و دوره‌های بدون تب به علت تغییرات آنتی‌ژنی رخ می‌دهند.

تشخیص
- روش سرولوژی تست انتخابی برای بیماری لایم است.
- تست‌های واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز برای بیماری لایم در دسترس هستند اما نسبتا غیر حساس می‌باشند.
- روش میکروسکوپی انتخابی برای تشخیص تب راجعه است.

درمان، پیشگیری و کنترل
- برای بیماری لایم موضعی یا منتشر درمان با آموکسی‌سیلین، تتراسایکلین، سفوروکسیم انجام می‌شود، تظاهرات تأخیری با تجویز پنی‌سیلین یا سفتریاکسون درون عروقی درمان می‌گردند.
- برای تب راجعه درمان با تتراسایکلین یا اریترومایسین صورت می‌گیرد.
- ارتقاء شرایط بهداشتی خطر تب راجعه اپیدمیک را کاهش می‌دهد.
- کاهش تماس با کنه‌های سخت (بیماری لایم) و کنه‌های نرم (تب راجعه) از طریق استفاده از ترکیبات از بین برنده حشرات، استفاده از دورکننده‌های حشرات بر روی لباس‌ها و پوشیدن لباس‌های محافظتی که تماس پوست با حشرات را کاهش می‌دهند باید انجام شود.

لپتوسپیرا

کلمات کلیدی
نازک، اسپیروکت‌های مارپیچی، بیماری شبه آنفلوآنزا، منتزیت آسپتیک، بیماری ویل، زئونوز، تماس با آب آلوده.

بیولوژی و بیماریزایی
- اسپیروکت‌های مارپیچی نازک (۰/۱ × ۶ تا ۲۰ میکرومتر) بوده و در محیطهای کشت اختصاصی به آهستگی رشد می‌کنند.
- می‌تواند به طور مستقیم به بافت‌ها حمله کرده و در آنها رشد نماید، پاسخ التهابی را تحریک می‌کند.
- کمپلکس ایمنی باعث ایجاد بیماری کلیوی (گلومرولونفریت) می‌شود.
- اغلب بیماری یک سندروم خفیف شبه ویروسی است.
- لپتوسپیروز سیستمیک اغلب به صورت منتزیت آسپتیک بروز می‌کند.
- بیماری شدید (بیماری ویل) به وسیله انسداد عروقی، ترومبوسیتوپنی، خونریزی و اختلال عملکرد کبد و کلیه مشخص می‌شود.

اپیدمیولوژی
- مخازن در ایالات متحده آمریکا: جوندگان (به ویژه موش‌ها)، سگ‌ها، حیوانات مزرعه و حیوانات وحشی.
- انسان‌ها: میزبان تصادفی مرحله نهایی.
- ارگانیسم می‌تواند از بریدگی‌های کوچک در اپیدرم پوست وارد شود.
- افراد از طریق تماس با آب آلوده، تماس با ادرار مربوط به حیوان آلوده یا سر و کار داشتن با بافت‌های حیوان آلوده، عفونی می‌شوند.
- افراد در خطر کسانی هستند که با آب‌های رودخانه‌ها، جویبارها و آب ساکن که با ادرار آلوده شده‌اند تماس داشته‌اند و تماس شغلی دامداران با حیوانات آلوده، کسانی که با گوشت سر و کار دارند و دامپزشکان.
- عفونت در ایالات متحده آمریکا نادر است اما دارای گسترش جهانی است.
- بیماری در طی ماه‌های گرم (تماس در مکان‌های تفریحی) شایع‌تر است.

تشخیص
- روش میکروسکوپی مفید نیست زیرا معمولاً ارگانیسم‌های بسیار کمی در مایعات و بافت‌ها حضور دارند.
- کشت خون یا مایع مغزی نخاعی در ۷ تا ۱۰ روز اول بیماری باید انجام شود، کشت ادرار باید پس از هفته اول صورت گیرد.
- روش سرولوژی با استفاده از تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی نسبتاً حساس و اختصاصی است اما در کشورهای با امکانات محدود در دسترس نیست، تست‌های آزمایش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم دقت کمی دارند اما از آنها می‌توان برای غربالگری بیماران استفاده کرد.

درمان، پیشگیری و کنترل
- درمان با پنی‌سیلین یا داکسی‌سایکلین انجام می‌شود.
- داکسی‌سایکلین برای پروفیلاکسی استفاده می‌گردد اما از پنی‌سیلین برای پروفیلاکسی استفاده نمی‌شود.
- گله‌ها و حیوانات خانگی اهلی باید واکسینه شوند.
- موش‌ها باید کنترل گردند.

باکتری‌های موجود در رده اسپیروکتال‌ها بر اساس خصوصیات مورفولوژیک مشترک، با هم طبقه بندی گردیده‌اند (جدول ۱–۲۹). این اسپیروکت‌ها باکتری‌های گرم منفی، باریک و مارپیچی (۵ تا ۲۰ میکرومتر طول و ۰/۱ تا ۰/۵ میکرومتر عرض) هستند. رده اسپیروکتال‌ها به ۴ خانواده و ۱۴ جنس تقسیم شده است که ۳ جنس آن‌ها (ترپونما و بورلیا در خانواده اسپیروکتاسیه و لپتوسپیرا در خانواده لپتوسپیراسیه) در انسان موجب بیماری می‌گردند (جدول ۲–۲۹).

ترپونما

مهمترین گونه ترپونمایی که باعث بیماری در انسان می‌شود *ترپونما پالیدوم* (*Treponema pallidum*) بوده که دارای سه زیرگونه است. زیرگونه‌ها بر اساس خصوصیات اپیدمیولوژیکی آنها، تظاهرات بالینی و طیف میزبان در حیوانات آزمایشگاهی (Experimental Animals) تشخیص داده می‌شوند. ترپونما پالیدوم زیر گونه پالیدوم (که در این فصل به عنوان *ترپونما پالیدوم* نامیده می‌شود) عامل

جدول ۱–۲۹. جنس‌های مهم از نظر پزشکی در خانواده اسپیروکتال‌ها

اسپیروکتال‌ها	بیماری انسانی	عامل اتیولوژیک
خانواده اسپیروکتاسیه		
جنس بورلیا	تب راجعه اپیدمیک	بورلیا رکورانتیس
	تب راجعه اندمیک	بسیاری از گونه‌های بورلیا
	بورلیوزلایم	بورلیا بورگدورفری، بورلیا افضلی، بورلیا گارینی
جنس ترپونما	سیفلیس مقاربتی	ترپونما پالیدوم زیر گونه پالیدوم
	سیفلیس اندمیک (بژل)	ترپونما پالیدوم زیر گونه اندمیکوم
	یاز	ترپونما پالیدوم زیر گونه پرتنوئه
خانواده لپتوسپیراسیه		
جنس لپتوسپیرا	لپتوسپیروز	گونه‌های لپتوسپیرا

اتیولوژیک بیماری مقاربتی سیفلیس (Syphilis)، *ترپونما پالیدوم زیرگونه اندمیکوم* (*T. pallidum* subspecies *endemicum*) عامل سیفلیس اندمیک (Endemic Syphilis) یا بژل (Bejel)، و ترپونما پالیدوم زیرگونه پرتنوئه (*T. pallidum* subspecies *pertenue*) عامل یاز (Yaws) است. بژل، یاز و پینتا بیماری‌های غیرمقاربتی هستند.

فیزیولوژی و ساختار

ترپونما پالیدوم و سایر ترپونماهای بیماریزا اسپیروکت‌هایی به طور محکم مارپیچی و باریک (۶ تا ۲۰ میکرومتر طول و ۰/۱ تا ۰/۲ میکرومتر عرض) با انتهاهای مستقیم نقطه دار می‌باشند. تست‌های تشخیصی سنتی از قبیل روش میکروسکوپی و کشت دارای ارزش محدودی هستند زیرا اسپیروکت‌ها خیلی نازک بوده و به سختی با میکروسکوپ نوری در نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده با رنگ‌های گرم و گیمسا دیده می‌شوند و این اسپیروکت‌ها در محیط‌های کشت فاقد سلول (Cell–free Cultures) قادر به رشد نیستند. محدودیت رشد

جدول ۲–۲۹. اسپیروکت‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
ترپونما (*Treponema*)	*trepo* به معنی پیچش، *nema* به معنی ریسمان (ریسمان پیچ خورنده، اشاره به مورفولوژی باکتری دارد).
ترپونما پالیدوم (*T. pallidum*)	*pallidum* به معنی رنگ پریده (اشاره به این واقعیت دارد که این ارگانیسم‌ها با رنگ‌های معمول رنگ آمیزی نمی‌شوند).
بورلیا (*Borrelia*)	به نام کاشف آن یعنی A. Borrel نامگذاری گردید.
بورلیا رکورانتیس (*B. recurrentis*)	*recurrens* به معنی رجعت کننده (اشاره به تب راجعه دارد).
بورلیا هرمسی (*B. hermsii*)	*hermsii* (به نام کنه ناقل آن نامگذاری شد، اورنیتودوروس هرمسی).
بورلیا بورگدورفری (*B. burgdorferi*)	به نام کاشف آن یعنی W. Burgdorfer نامگذاری شد.
لپتوسپیرا (Leptospira)	*lepto* به معنی نازک، *spira* به معنی مارپیچ (مارپیچ نازک، اشاره به مورفولوژی باکتری‌ها دارد).

این ارگانیسم‌ها از طریق سلول‌های اپیتلیال کشت داده شده خرگوش برطرف شده، اما تکثیر این باکتری آهسته است (مدت زمان دو برابر شدن (Doubling Time) آنها ۳۰ ساعت می‌باشد) و فقط برای چندین نسل می‌تواند امکان پذیر باشد. دلیل ناتوانی رشد *ترپونما پالیدوم* در محیط‌های کشت آزمایشگاهی، فقدان چرخه تری کربوکسیلیک اسید (Tricarboxylic Acid Cycle) در این باکتریها می‌باشد، و آنها برای تمام پورین‌ها، پیریمیدین‌ها، و اغلب اسیدهای آمینه به سلول‌های میزبان وابسته‌اند. علاوه بر این، اسپیروکت‌ها میکروآئروفیل (Microaerophilic) و یا بی‌هوازی (Anaerobic) هستند و شدیداً به سمیت اکسیژن، حساس می‌باشند. توالی کامل ژنوم این باکتری نشان می‌دهد که این باکتری هیچ گونه ژنی برای کاتالاز (Catalase) یا سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase) ندارد تا آنها را در برابر سمیت اکسیژن محافظت نماید.

بیماریزایی و ایمنی

عدم توانایی رشد ترپونما پالیدوم در غلظت‌های بالا در شرایط آزمایشگاهی، تشخیص فاکتورهای بیماریزایی این باکتری را با محدودیت‌هایی روبرو نموده است. با این وجود، آنالیز توالی کامل ژنوم و خصوصیات ساختاری منحصربفرد این اسپیروکت، نگرش‌هایی را در این زمینه به وجود آورده است. اگرچه تعدادی از لیپوپروتئین‌ها (Lipoproteins) در غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی استقرار یافته‌اند، اکثرا یا تمام آن‌ها قادر نیستند روی سطح غشاء خارجی نمایان شوند. به علت اینکه اسپیروکت‌ها آنتی‌ژن‌های اختصاصی گونه را روی سطح سلول ندارند، این خصوصیت به آنها اجازه می‌دهد که از سیستم ایمنی فرار کنند. گرچه باکتری‌ها قادرند در برابر فاگوسیتوز مقاوم باشند، امّا آن‌ها می‌توانند به فیبرونکتین (Fibronectin) میزبان بچسبند، که در نتیجه به باکتری اجازه تداخل مستقیم با بافت‌های میزبان را می‌دهد. آنالیز توالی ژنوم این باکتری وجود حداقل ۵ همولیزین (5 Hemolysins) را نشان می‌دهد، اما اگر هم آن‌ها سبب تخریب بافتی می‌گردند، مشخص نیست. همچنین اعتقاد بر این است که تولید هیالورونیداز (Hyaluronidase) نفوذ اطراف عروقی (Perivascular Infiltration) را تسهیل می‌نماید، اما این موضوع برای اثبات باقی مانده است.

بیشتر محققان اعتقاد دارند که تخریب بافتی و زخم‌های مشاهده شونده در سیفلیس عمدتا نتیجه پاسخ ایمنی بیمار به عفونت می‌باشد.

اپیدمیولوژی

سیفلیس در سراسر جهان یافت می‌شود و سومین بیماری شایع باکتریایی منتقل شونده از طریق تماس جنسی در ایالات متحده آمریکا می‌باشد (بعد از عفونت‌های نایسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس.) به طور کلی، شیوع این بیماری از زمان درمان با پنی‌سیلین یعنی در اوایل دهه ۱۹۴۰ کاهش یافته است، اگرچه افزایش دوره‌ای مشاهده شده است که در رابطه با تغییراتی در فعالیت‌های جنسی می‌باشد (به طور مثال، استفاده از قرص‌های ضد بارداری در دهه ۱۹۶۰، استخرهای شنا هم جنس بازان در دهه ۱۹۷۰، افزایش فساد در ارتباط با مصرف کوکائین در دهه ۱۹۹۰). هم اکنون این روند نگران کننده در حال افزایش می‌باشد. بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷، شیوع موارد جدیداً کسب شده بیماری هر سال افزایش پیدا کرده است. در سال ۲۰۱۷ مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) گزارش کرده که بیش از ۱۰۰۰۰۰ مورد جدید سیفلیس گزارش شده است که ۳۰۶۴۴ آنها بیماری مرحله اولیه و ثانویه بودند که عفونی‌ترین اشکال بیماری سیفلیس هستند. افزایش سیفلیس عمدتاً در مردان هم‌جنس‌باز است. این احتمالاً نتیجه این تصور غلط می‌باشد که بیماری‌های کسب شونده از طریق جنسی شامل عفونت‌های ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، به طور موثر به وسیله آنتی بیوتیک‌ها می‌توانند کنترل شوند، بنابراین تصور می‌شود مقاربت غیرایمن یک فعالیت دارای خطر کم می‌باشد. متأسفانه بیماران عفونی شده سیفلیس زمانی که دارای زخم‌های تناسلی هستند در خطر بالای کسب و انتقال HIV می‌باشند. علی‌رغم تلاش بهداشت عمومی در جهت حذف سیفلیس، این بیماری در افرادی که از نظر جنسی بسیار فعال هستند، به صورت یک مشکل جدی باقی مانده است.

سیفلیس طبیعی منحصر به انسان‌ها بوده و میزبان‌های طبیعی شناخته شده دیگری ندارد (مورد بالینی ۱-۲۹). *ترپونما پالیدوم* به شدت حساس بوده و در برابر خشکی و یا ضدعفونی‌کننده‌ها نمی‌تواند زنده بماند. بنابراین سیفلیس

مورد بالینی ۱-۲۹. تاریخچه سیفلیس

منشاء سیفلیس برای دهه‌ها مورد بحث بوده است. ممکن است آزمایشات باقی مانده‌های اسکلتی کشف شده در آمریکا، اروپا، آسیا و آفریقا این بحث را رفع کرده باشد. بیماری که ما به عنوان سیفلیس می‌شناسیم احتمالا از یاز و گذشته نه چندان دور از بژل استنتاج شده است. هر بیماری تغییرات استخوانی مشخصی را ایجاد می‌کند. نخستین شواهد از بیماری ترپونمایی در آفریقا بود و انتشار به آمریکا به نظر می رسد از طریق آسیا اتفاق افتاده است. در آن زمان که کلمبوس (Columbus) به آمریکا از طریق مسیر دریایی سفر کرد سیفلیس در سراسر آمریکا همچون جمهوری دومینیکن جایی که کلمبوس فرود آمد، مستقر شده بود. برخلاف آمریکا، هیچ شواهدی از سیفلیس در کشورهای دنیای قدیم (اروپا-آفریقا-آسیا) وجود نداشت. بنابراین احتمال داده شد که خدمه‌های کشتی کلمبوس در برگشتن به وطن خود این بیماری دنیای جدید را از آمریکا به جمعیت دنیای قدیم انتقال داده‌اند.

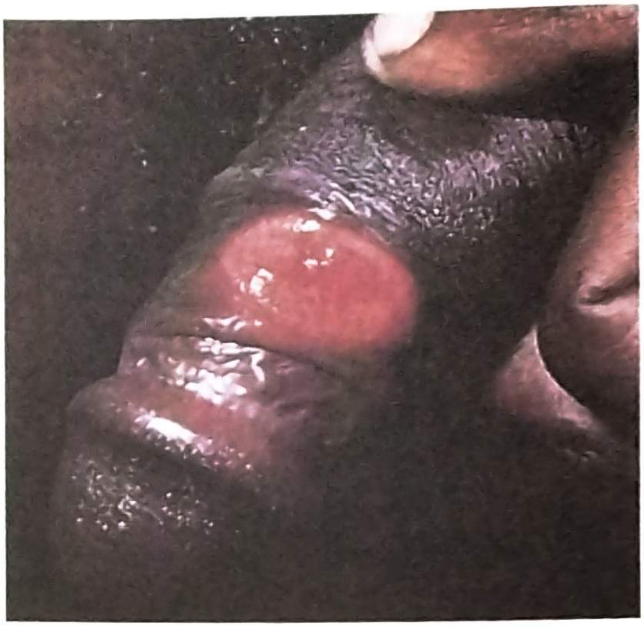
از طریق تماس با اجسام بی جان مانند صندلی‌های توالت، نمی‌تواند منتقل شود. شایع‌ترین راه انتقال آن از طریق تماس جنسی مستقیم می‌باشد. بیماری از طریق مادرزادی و یا انتقال خون به وسیله خون آلوده، نیز منتقل می‌گردد. سیفلیس خیلی مسری نیست، خطر ابتلاء به بیماری در یک تماس جنسی با شریک آلوده در حدود ۳۰ درصد تخمین زده می‌شود. با این وجود، سرایت تحت تاثیر مرحله بیماری در شخص عفونی می‌باشد. *ترپونما پالیدوم* عمدتاً در طول مراحل اولیه بیماری زمانی که تعداد زیادی ارگانیسم در ضایعات پوستی یا مخاطی مرطوب وجود دارند، انتقال می‌یابد. در طی مراحل اولیه بیماری، بیمار باکتریمیک می‌باشد و اگر بیماری درمان نشود، باکتریمی می‌تواند به مدت ۸ سال باقی بماند. انتقال مادرزادی از مادر به جنین می‌تواند در هر زمانی در این دوره رخ دهد. حتی پس از موارد باکتریمی می‌تواند به صورت فعال باقی بماند.

بیماری‌های بالینی

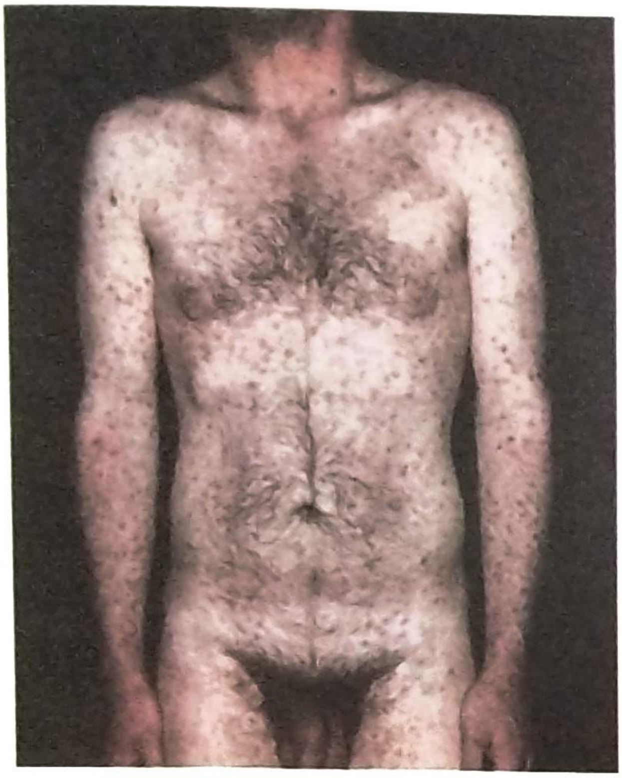
دوره بالینی سیفلیس شامل سه فاز می‌باشد. فاز اولیه یا ابتدایی (Primary Phase) با وجود یک یا چند ضایعه پوستی (شانکرها Chancres) در محل ورود اسپیروکت مشخص می‌گردد (شکل ۱-۲۹). ضایعه ۱۰ تا ۹۰ روز بعد از عفونت اولیه و به شکل یک پاپول پیشرفت می‌کند اما سپس به یک زخم بدون درد (Painless Ulcer) با حاشیه‌های برآمده تبدیل می‌گردد. آزمایش بافت‌شناسی از ضایعه، التهاب انتهای سرخرگ و پری‌آرتریت (که مشخصه ضایعات سیفلیس در تمام مراحل است) و ارتشاح لکوسیت‌های پلی‌مورنونکلئر و ماکروفاژها را در زخم نشان می‌دهد. سلول‌های فاگوسیتی اسپیروکت‌ها را می‌بلعند، اما ارگانیسم‌ها ۱ تا ۲ هفته بعد از ظهور شانکر که به عنوان کانون موضعی جهت تکثیر اسپیروکت‌ها عمل می‌کند و در خون گسترش می‌یابند. اعتقاد به بهبودی خودبخودی زخم در طی ۲ ماه حس کاذب رفع نگرانی را در بیمار ایجاد می‌کند.

در مرحله ثانویه (Secondary Phase) علائم بالینی بیماری منتشره همراه با ضایعات پوستی گسترده بر روی تمام سطح بدن دیده می‌شود (شکل ۲-۲۹). در این مرحله، بیماران معمولا سندرومی شبه آنفولانزا به همراه گلودرد، سردرد، تب، میالژی (درد عضلانی)، بی‌اشتهایی، لنفادنوپاتی (تورم غدد لنفاوی) و راش جلدی- مخاطی منتشره را نشان می‌دهند. سندروم شبه آنفولانزا و لنفادنوپاتی معمولا در ابتدا ظاهر شده و سپس چند روز بعد راش پوستی منتشره مشاهده می‌شود. راش می‌تواند متغیر (ماکولار، پاپولار و پوسچولار) باشد و تمام سطح پوست (از جمله کف دست و پا) را بپوشاند و ممکن است طی هفته‌ها یا ماه‌ها به آهستگی محو شود. در چین‌های مرطوب پوست رشد ضایعات برآمده‌ای بنام کوندیلوماتا (Condylomata lata) ممکن است رخ دهد، و ضایعات ممکن است در دهان و دیگر سطوح مخاطی گسترش یابند. همانند شانکر اولیه، این ضایعات بسیار عفونی (Highly Infectious) می‌باشند. راش و علائم آن بصورت خود به خودی در طی چند هفته از بین رفته و بیمار وارد مرحله نهفته یا غیر فعال از نظر بالینی می‌گردد یا به سمت فاز تأخیری (Late Phase) بیماری پیشرفت می‌کند.

تقریبا یک سوم بیماران درمان نشده به طرف مرحله سوم سیفلیس پیش می‌روند. علائم بالینی التهاب مزمن و منتشره اختصاصی سیفلیس مرحله سوم تأخیری بعد از یک دوره بدون علامت چند ساله تا دهه‌ها رخ می‌دهد و سبب تخریب تقریبا هر عضو یا بافت (مانند آرتریت، زوال عقلی و کوری) می‌شود. ضایعات گرانولوماتوز (گوما (Gummas)) ممکن است در استخوان، پوست و بافت‌های دیگر مشاهده



شکل ۱-۲۹ شانکر اولیه روی بدنه آلت تناسلی مرد. معمولا این زخم بدون درد بوده مگر اینکه عفونت ثانویه باکتریایی وجود داشته باشد. تعداد زیادی از اسپیروکت‌ها در زخم وجود دارند.



شکل ۲-۲۹. راش منتشره در سیفلیس ثانویه.

شوند. نامگذاری سیفلیس تأخیری بیانگر ارگان‌هایی که عمدتاً درگیر می‌شوند، است (به طور مثال سیفلیس عصبی و سیفلیس قلبی عروقی). علی رغم درمان سیفلیس اولیه، میزان بروز سیفلیس عصبی در بیماران مبتلا به سندروم نقص سیستم ایمنی اکتسابی (AIDS) افزایش یافته است. علاوه براین، در طول مراحل اولیه بیماری، اسپیروکت‌ها به سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شوند و علائم عصبی همچون منتژیت (Meningitis) می‌توانند در ماه‌های اولیه بیماری ایجاد گردند. بنابراین، سیفلیس عصبی صرفاً یک تظاهر تاخیری نیست.

عفونت‌های رحمی (سیفلیس مادرزادی) می‌توانند منجر به بیماری شدید و کشنده گردند، که در نتیجه آن عفونت‌های نهفته، اختلالات چند ارگانی (Multiorgan Malformations) یا مرگ جنین رخ می‌دهد. اکثر نوزادان آلوده بدون علائم بالینی بیماری متولد می‌گردند، اما بعد در آن‌ها رینیت توسعه می‌یابد و به دنبال آن راش ماکولوپاپولار (Maculopapular Rash) پوسته دار شده گسترده، ظاهر می‌شود. تغییر شکل استخوان و دندان، کوری، کری و سیفلیس قلبی عروقی در نوزادانی که درمان نشده‌اند و در طی فاز اولیه بیماری زنده مانده‌اند، رخ می‌دهد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

از آنجاییکه *ترپونما پالیدوم* برای دیده شدن توسط میکروسکوپ نوری بسیار نازک است، از میکروسکوپ زمینه تاریک (Darkfield Microscopy) یا رنگ‌های فلورسنت اختصاصی (Special Fluorescent Stains) باید استفاده شود. تشخیص سیفلیس اولیه (Primary)، ثانویه (Secondary) و مادرزادی (Congenital) با آزمایش ترشحات ضایعات پوستی با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک به طور سریع انجام می‌شود. با این وجود، این تست تنها زمانی قابل اعتماد است که نمونه‌های بالینی حاوی اسپیروکت‌هایی که به شکل فعال متحرکند به سرعت توسط یک میکروسکوپیست ماهر مورد آزمایش قرار گیرند. اسپیروکت‌ها در حین انتقال به آزمایشگاه زنده نمی‌مانند و خرده‌های بافت ممکن است با اسپیروکت‌های مرده اشتباه شوند، به علت اینکه اسپیروکت‌های غیر بیماریزای دهان و رکتوم می‌توانند باعث آلودگی نمونه شوند، نمونه‌های تهیه شده از ضایعات دهان و رکتوم نباید مورد آزمایش قرار گیرند. به دلیل محدودیت‌های میکروسکوپ زمینه تاریک، تست مفیدتر برای شناسایی *ترپونما پالیدوم*، تست آنتی بادی

فلورسنت مستقیم است. برای رنگ آمیزی باکتری‌ها از آنتی‌بادی‌های ضد ترپونمایی نشان دار شده با فلورسئین، استفاده می‌شود (شکل ۳-۲۹). معرف آنتی‌بادی مونوکلونال که برای تشخیص ترپونماهای بیماریزا اختصاصی است، در دسترس می‌باشد، بنابراین نمونه‌های دهان و رکتوم را می‌توان بررسی کرد. علاوه بر این اسپیروکت‌های مرده نیز رنگ آمیزی خواهند شد، در نتیجه نیاز نیست که نمونه‌ها را فورا پس از جمع‌آوری، مورد آزمایش قرار داد.

کشت

به دلیل آنکه که ارگانیسم قادر به رشد در کشت‌های سنتیک (Artificial Cultures) نیست، تلاش‌ها جهت کشت *ترپونما پالیدوم* در محیط آزمایشگاه موفقیت آمیز نبوده است.

تست‌های بر پایه اسید نوکئیک

تست‌های تکثیری اسید نوکلئیک (یعنی واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز [PCR]) برای شناسایی *ترپونما پالیدوم* در ضایعات تناسلی، خون نوزاد، مایع مغزی نخاعی (CSF) توسعه یافته‌اند، اما فقط در آزمایشگاه‌های مرجع یا تحقیقاتی موجود می‌باشند.

شناسایی آنتی‌بادی

سیفلیس در بیشتر بیماران بر اساس تست‌های سرولوژی تشخیص داده می‌شود. دو تیپ کلی تست‌های مورد استفاده شامل تست‌های غیر اختصاصی از نظر بیولوژیکی (غیر ترپونمایی) و تست‌های ترپونمایی اختصاصی می‌باشند. تست‌های غیر ترپونمایی به عنوان تست‌های غربالگری (Screening Tests) به کار می‌روند زیرا هم سریع انجام می‌شوند و هم ارزان می‌باشند. واکنش مثبت با یکی از این تست‌ها توسط تست ترپونمایی تایید می‌شود.

تست‌های غیر ترپونمایی (Nontreponemal Tests)

آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین‌های IgM و G (IgG) (آنتی‌بادی‌های راژین (Reaginic Antibodies) نیز نامیده می‌شوند) تولید شده برعلیه لیپیدهای (Lipids) آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده در طول فاز اولیه (Early Stage) بیماری و ظاهر شده بر روی سطح سلول ترپونماها را اندازه‌گیری می‌کنند. آنتی‌ژن مورد استفاده در تست‌های

جدول ۳-۲۹. تست های تشخیصی برای سیفلیس

تست تشخیصی	روش یا آزمایش
میکروسکوپی	زمینه تاریک
	رنگ آمیزی فلورسنت با استفاده از آنتی‌بادی فلورسنت
کشت	موجود نیست
سرولوژی	تست‌های غیر ترپونمایی:
	-تست آزمایشگاه تحقیقاتی بیماری آمیزشی (Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) test)
	-تست راژین پلاسمایی سریع (Rapid Plasma Reagin (RPR) test)
	-تست راژین سرمی غیر حرارت داده شده (Unheated Serum Reagin (USR) test)
	-تست سرم غیر حرارت داده شده تولوئیدن قرمز (Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST))
	تست‌های ترپونمایی:
	- جذب آنتی‌بادی ترپونمایی فلورسنت (Fluorescent Treponemal Antibody-absorption (FTA-ABS)
	- آگلوتیناسیون ذره‌ای ترپونما پالیدوم (*Treponema pallidum* Particle Agglutination (TP-PA) test)
	- آنزیم ایمونواسی (Enzyme Immunoassay (EIA))

غیر ترپونمایی، کاردیولیپین (Cardiolipin) بوده که از قلب گوساله تهیه شده است. دو تستی که بیشترین استفاده را دارند تست کشت آزمایشگاه تحقیقاتی بیماری آمیزشی (Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) test) و



شکل ۳-۲۹. *ترپونما پالیدیوم* در تست آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم برای *ترپونما پالیدوم*.

تست راژین پلاسمایی سریع (Rapid Plasma Regain (RPR) test) می‌باشند. هر دو این تست‌ها، فلوکولاسیون (Flocculation) آنتی‌ژن کاردیولیپین با سرم بیماران را اندازه گیری می‌نمایند. جهت آزمایش مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران مشکوک به سیفلیس عصبی (Neurosyphilis) تنها باید از تست VDRL استفاده نمود. دیگر تست‌های غیر ترپونمایی مورد استفاده شامل تست راژین سرمی غیر حرارت داده شده (Unheated Serum Reagin (USR) test) و تست سرم غیر حرارت داده شده تولوئیدن قرمز (Toluidine Red Unheated Serum Test [TRUST]) می‌باشند. همه تست‌های غیر ترپونمایی دارای حساسیت (در حدود ۷۰ تا ۸۵ درصد برای بیماری اولیه، ۱۰۰ درصد برای بیماری ثانویه، ۷۰ تا ۷۵ درصد برای سیفلیس تاخیری) و اختصاصیت (حدود ۹۸ تا ۹۹ درصد) یکسانی می‌باشند.

تست‌های ترپونمایی (Treponemal Tests) *ترپونما پالیدوم* را به عنوان آنتی‌ژن برای شناسایی آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد *ترپونما پالیدوم* به کار می‌برند. نتایج تست ترپونمایی در سیفلیس اولیه می‌توانند قبل از مثبت شدن نتایج تست غیرترپونمایی مثبت شوند و می‌توانند در برخی بیماران مبتلا به سیفلیس تاخیری هنگامی که نتایج تست غیراختصاصی منفی می‌گردد، مثبت باقی بمانند. از نظر تاریخی، بیشترین تست ترپونمایی که که استفاده می‌شود تست جذب آنتی‌بادی ترپونمایی فلورسنت (Fluorescent Treponemal Antibody -absorption (FTA-ABS) test) می‌باشد. تست FTA-ABS یک تست آنتی‌بادی فلوروسنت غیر مستقیم (Indirect) است. *ترپونما پالیدوم* تثبیت شده بر روی اسلایدهای شیشه‌ای به عنوان آنتی‌ژن استفاده می‌گردد. اسلاید با سرم بیمار پوشیده می‌شود و با عصاره‌ای از ترپونماهای غیر بیماریزا مخلوط می‌گردد. سپس آنتی‌بادی‌های آنتی هیومن نشان دار شده با فلورسئین اضافه می‌گردد تا حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی در سرم بیمار شناسایی شود. به خاطر اینکه تفسیر این تست‌ها از نظر تکنیکی مشکل می‌باشد، امروزه بیشتر آزمایشگاه‌ها از تست آگلوتیناسیون ذره‌ای ترپونما پالیدوم (Treponema pallidum Particle Agglutination (TP-PA) test) یا یکی از آنزیم ایمونواسی‌های (Enzyme Immunoassays (EIA)) اختصاصی استفاده می‌کنند. تست TP-PA یک تست آگلوتیناسیون میکروتیتر است. ذرات ژلاتین (Gelatin Particles) حساس شده با آنتی‌ژن‌های *ترپونما پالیدوم* را با رقت‌هایی از سرم بیمار مخلوط شوند. چنانچه آنتی‌بادی‌ها حضور داشته باشند، ذرات آگلوتینه می‌شوند. انواعی از EIAs اختصاصی بوجود آمده‌اند و به نظر می‌رسد که حساسیت (۸۰ تا ۹۵ درصد برای بیماری اولیه، ۱۰۰ درصد برای مرحله ثانویه و تاخیری) و اختصاصیتی (۹۶ تا ۹۹ درصد) شبیه به تست‌های FTA-ABS و TP-PA داشته باشند. این ایمونواسی‌ها به طور گسترده در کشورهای دارای امکانات محدود جایی که غربالگری با تست‌های غیرترپونمایی سنتی و استفاده از تست‌های ترپونمایی حساس‌تر از قبیل FTA-ABS عملی نیست، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

به علت اینکه واکنش‌های مثبت با تست‌های غیر ترپونمایی در طی فاز اول بیماری با تاخیر ظاهر می‌شوند، یافته‌های سرولوژی در بسیاری از بیمارانی که شانکرهای آن‌ها تازه ظاهر شده است، منفی می‌باشد. با این وجود، نتایج سرولوژی در طی ۳ ماه بعد از عفونت در همه بیماران مثبت شده و در بیماران درمان نشده دارای سیفلیس ثانویه، به صورت مثبت باقی می‌ماند. تیترهای آنتی‌بادی به تدریج در بیماران با سیفلیس درمان نشده کاهش می‌یابد و نتایج سرولوژی در تقریبا ۲۵ تا ۳۰ درصد کل بیماران مبتلا به سیفلیس تاخیری، منفی می‌گردند. از اینرو، محدودیت تست‌های غیر ترپونمایی میزان حساسیت را در بیماری اولیه و سیفلیس تاخیری کاهش می‌دهد. اگرچه نتایج تست‌های ترپونمایی معمولا در طول عمر فرد مبتلا به سیفلیس مثبت باقی می‌مانند، اما تست منفی در بیماران مبتلا به AIDS غیر قابل اعتماد می‌باشد.

درمان موفقیت آمیز سیفلیس اولیه یا ثانویه و به میزان کمتری سیفلیس تاخیری، باعث کاهش تیترهای اندازه‌گیری شده در تست‌های RPR و VDRL می‌گردد. بنابراین از این تست‌ها برای بررسی موثر بودن درمان (Effectiveness of Therapy) می‌توان استفاده نمود، هر چند تغییرات سرمی در بیمارانی که در مرحله پیشرفته بیماری هستند، بیمارانی که تیترهای اولیه بالایی دارند و افرادی که قبلا مبتلا به سیفلیس بوده‌اند، به آهستگی انجام می‌گیرد. تست‌های ترپونمایی در

کادر ۱–۲۹. شرایط مرتبط با نتایج مثبت کاذب تست سرولوژیک برای سیفلیس

تست‌های غیر ترپونمایی	تست‌های ترپونمایی
عفونت ویروسی (Viral Infection)	پیودرما (Pyoderma)
آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis)	آرتریت روماتوئید
لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus)	لوپوس اریتماتوز سیستمیک
بیماری‌های حاد یا مزمن	پسوریازیس (Psoriasis)
حاملگی (Pergnancy)	اولسراسیون crural (Crural ulceration)
ایمونیزاسیون اخیر (Recent immunization)	نئوپلاسم پوستی (Skin neoplasm)
معتادان تزریقی (Drug Addiction)	معتادان تزریقی
جذام (Leprosy)	عفونت قارچی (Mycoses)
مالاریا (Malaria)	بیماری لایم (Lyme disease)
تزریق متعدد خون (Multiple blood transfusions)	آکنه ولگاریس (Acne vulgaris)

مقایسه با تست‌های VDRL و RPR، کمتر تحت تاثیر درمان قرار می‌گیرند و تغییرات سرمی در کمتر از ۲۵ درصد بیمارانی که به طور موفقیت آمیزی در طی مرحله اولیه بیماری درمان شده اند، مشاهده می‌گردد.

واکنش‌های مثبت کاذب گذرا با تست‌های غیر ترپونمایی در بیماران مبتلا به بیماری‌های تب دار حاد، پس از ایمونیزاسیون و در زنان حامله دیده می‌شوند. واکنش‌های مثبت کاذب طولانی مدت اغلب در بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی مزمن یا عفونت‌هایی که کبد را درگیر می‌کنند و سبب تخریب بافتی شدید می‌شوند، اتفاق می‌افتد. اغلب واکنش‌های مثبت کاذب با تست‌های ترپونمایی در بیماران دارای سطوح ایمونوگلوبولین افزایش یافته و بیماری‌های خودایمنی، مشاهده می‌شوند (کادر ۱–۲۹).

تشخیص سیفلیس عصبی و سیفلیس مادرزادی می‌تواند گیج کننده باشد. تشخیص سیفلیس عصبی (Neurosyphilis) بر پایه علائم بالینی و یافته‌های

مورد بالینی ۲–۲۹. بیماری لایم در کانکتیکات

در سال ۱۹۷۷، Steere و همکارانش، اپیدمی از آرتریت را در کانکتیکات شرقی گزارش دادند. آن‌ها، یک گروه که شامل ۳۹ کودک و ۱۲ فرد بالغ که دچار تورم و درد در بعضی از مفاصل بزرگشان شده بودند، را مورد بررسی قرار دادند. بیشتر مطالعات در طول یک هفته یا کمتر انجام گرفت، اما تعدادی از این افراد این حملات را تا ماه‌ها داشتند. ۲۵ درصد از این بیماران به یاد داشتند که ضایعات پوستی قرمزی را ۴ هفته قبل از اینکه آرتریت در آن‌ها شروع شود، داشته‌اند. این اولین گزارش بیماری لایم بود، که از شهری در کانکتیکات جایی که اولین بار بیماری در آن تشخیص داده شد، بدست آمد. امروزه ما می‌دانیم که ضایعات قرمز رنگ (ضایعات اریتماتوز) خصوصیاتی از تظاهرات اولیه بیماری لایم می‌باشد. چند سال بعد از این گزارش، عامل بیماری لایم به نام *بورلیا بورگدورفری* جدا گردید.

آزمایشگاهی است. تست VDRL روی CSF بسیار اختصاصی است، اما حساس نیست. از اینرو یک VDRL مثبت تشخیص را تأیید می‌کند اما تست منفی سیفلیس عصبی را رد نمی‌کند. در مقابل، تست FTA–ABS CSF دارای حساسیت بالا اما اختصاصیت پایین است، که این به دلیل انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های ضدترپونمانی از خون به CSF می‌باشد. در این مورد، یک تست مثبت FTA-ABS به نفع سیفلیس عصبی است، اما تشخیصی نیست و تست منفی ضرورتاً تشخیص را رد خواهد نمود. نتایج تست سرولوژی مثبت در نوزادان مادران آلوده می‌تواند نشان دهنده انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های یا پاسخ ایمونولوژیک اختصاصی به عفونت مادرزادی باشد. این دو احتمال به وسیله اندازه‌گیری تیترهای آنتی‌بادی در سرم‌های نوزاد در طی یک دوره ۶ ماهه، قابل افتراق هستند. تیترهای آنتی‌بادی در نوزادان غیرآلوده در طی ۳ ماه از تولد به سطوح غیرقابل شناسایی کاهش می‌یابند اما در نوزادانی که مبتلا به سیفلیس مادرزادی هستند بالا باقی می‌مانند.

درمان، پیشگیری و کنترل

پنی‌سیلین (Penicillin) داروی انتخابی (Choice) جهت درمان عفونت‌های ناشی از *ترپونما پالیدوم* می‌باشد. جهت درمان مراحل اولیه سیفلیس می‌توان از یک تک دوز

داخل عضلانی بنزاتین پنی‌سیلین G با اثر طولانی مدت استفاده نمود، و سه دوز با فاصله‌های هفتگی جهت سیفلیس تاخیری و مادرزادی توصیه می‌شود. برای بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند می‌توان از داکسی‌سایکلین یا آزیترومایسین به عنوان آنتی بیوتیک‌های جایگزین استفاده نمود. جهت درمان سیفلیس عصبی (Neurosyphilis) فقط از پنی‌سیلین استفاده می‌شود، به همین علت بیمارانی که به پنی‌سیلین حساس هستند باید حساسیت زدایی شوند. این مسئله نیز در مورد زنان حامله که نباید با تتراسایکلین‌ها درمان شوند، صدق می‌کند. شکست‌های درمانی با ماکرولیدها مشاهده شده است، بنابراین بیماران درمان شده با آزیترومایسین باید شدیداً تحت نظر قرار گیرند.

به علت اینکه واکسن‌های محافظت کننده موجود نیست، سیفلیس را فقط می‌توان از طریق استفاده از روش‌های جنسی ایمن، تماس مطمئن و درمان شریک‌های جنسی بیمارانی که عفونت آن‌ها اثبات گردیده است، کنترل نمود. کنترل سیفلیس و سایر بیماری‌های مقاربتی بعلت افزایش بی بند و باری جنسی در بین معتادان تزریقی و رفتارهای جنسی با خطر بالا در مردان همجنس‌باز، بسیار مشکل شده است.

بورلیا

اعضا جنس *بورلیا* عامل دو بیماری مهم انسانی شامل بیماری لایم (Lyme Disease) و تب راجعه (Relapsing Fever) هستند. تاریخچه بیماری لایم مربوط به سال ۱۹۷۷ می‌باشد که گروهی از کودکان مبتلا به آرتریت در شهر لایم منطقه کانکتیکات شناسایی شدند. پنج سال بعد، بورگدورفر (W. burgdorfer)، اسپیروکت عامل این بیماری را کشف کرد. بیماری لایم یک بیماری منتقله از طریق کنه با علائم گوناگون شامل اختلالات پوستی، روماتالوژیک، عصبی و قلبی می‌باشد. در ابتدا گمان می‌رفت که تمام موارد بیماری لایم (بورلیوزلایم) توسط ارگانیسمی بنام بورلیا بورگدوفری بوجود می‌آیند. به هر حال، مطالعات بعدی مجموعه‌ای از ۱۰ گونه بورلیا عامل بیماری لایم در حیوانات و انسان‌ها را نشان داد. سه گونه (*بورلیا بورگدورفری* (*B. burgdorferi*)، بورلیا گارینی (*B. garinii*)، *بورلیا افضلی* (*B. afzelii*)) باعث بیماری انسانی می‌شوند. بورلیا بورگدورفری بیشتر در ایالات متحده آمریکا و اروپا و *بورلیا گارینی* و *بورلیا افضلی* در اروپا و مرکز تا شرق آسیا یافت می‌شوند. در این فصل بحث بر روی عفونت‌های *بورلیا بورگدورفری* متمرکز می‌گردد.

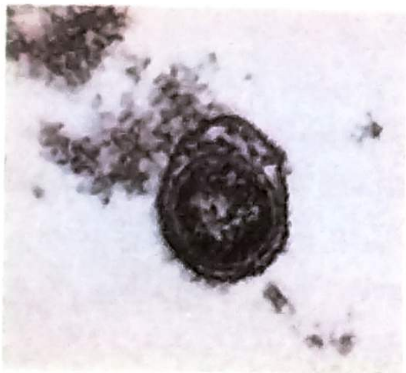
تب راجعه یک بیماری تب دار بوده که با دوره‌های تب رجعت‌کننده و سپتی سمی که به وسیله دوره‌های بدون تب مجزا می‌شوند، شناخته می‌شود. دو فرم بیماری تشخیص داده شده است. *بورلیا رکورانتیس* (*Borrelia recurrentis*) عامل تب راجعه اپیدمیک یا شپشی (Epidemic or Louse-borne Relapsing Fever) که از طریق شپش بدن انسان (*پدیکولوس هومنوس* (*Pediculus humanus*)) از فردی به فردی دیگر انتقال می‌یابد. تب راجعه اندمیک (Endemic Relapsing Fever) ناشی از ۱۵ گونه بورلیا می‌باشد و از طریق کنه‌های نرم (soft ticks) آلوده مربوط به جنس *اورنیتودوروس* (*Ornithodoros*) منتقل می‌شوند.

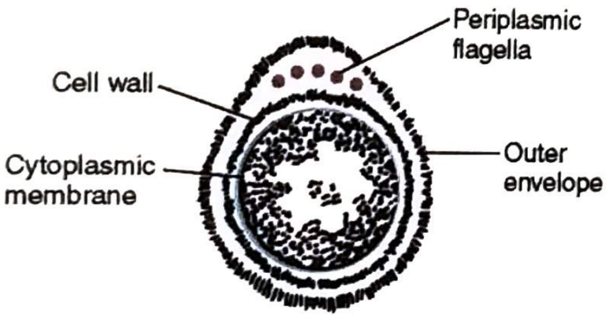
فیزیولوژی و ساختار

اعضاء جنس *بورلیا*، با معرف‌های رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند و به عنوان گرم مثبت یا گرم منفی در نظر گرفته نمی‌شوند، به هرحال آنها همانند باکتری‌های گرم منفی دارای یک غشاء خارجی می‌باشند. آن‌ها از سایر اسپیروکت‌ها بلندتر به نظر می‌آیند (۸ تا ۳۰ میکرومتر طول و ۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض)، با رنگ‌های آنیلینی (مثل گیسما (Giemsa) یا رایت (Wright)) به خوبی رنگ می‌گیرند، و در اسمیر تهیه شده از خون محیطی بیماران مبتلا به تب راجعه، به راحتی توسط میکروسکوپ نوری مشاهده می‌شوند، اما این موارد ذکر شده در مورد عامل ایجاد کننده بیماری لایم صدق نمی‌کند (ارگانیسم‌های بسیار کمی دیده می‌شوند) (شکل‌های ۴-۲۹ و ۵-۲۹). بورلیاها میکروآئروفیل (Microaerophilic) بوده و دارای نیازهای غذایی پیچیده‌ای هستند (یعنی نیاز به N- استیل گلوکز آمین، اسیدهای چرب زنجیره بلند اشباع و غیر اشباع، گلوکز و اسیدهای آمینه دارند) که سبب می‌شود آنها در آزمایشگاه به سختی رشد کنند. گونه‌هایی که کشت آن‌ها با موفقیت انجام شده، زمان تقسیمی برابر ۱۸ ساعت یا بیشتر داشته‌اند. از آنجایی که کشت معمولاً ناموفق است، تشخیص بیماری ایجاد شده توسط بورلیاها به وسیله



شکل ۴-۲۹. ارگانیسم‌های *بورلیا* در خون این فرد مبتلا به تب راجعه اندمیک مشاهده می‌شوند (رنگ آمیزی گیمسا).





شکل ۵-۲۹. میکروگراف الکترونی و طراحی یک برش عرضی از *بورلیا بورگدورفری* عامل بیماری لایم. بخش مرکزی پروتوپلاسم باکتری توسط غشاء سیتوپلاسمی و دیواره سلولی احاطه شده است. در سطح خارجی باکتری پوشش خارجی یا غلاف قرار دارد. تاژک‌های پری پلاسمیک (که فیبریل‌های محوری نیز نامیده می‌شوند) در بین بخش مرکزی پروتوپلاسمیک و پوشش خارجی قرار دارند . این تاژک‌ها از یک قطب باکتری خارج شده و به دور هسته پروتوپلاسمیک پیچیده شده‌اند.

مشاهده میکروسکوپی (تب راجعه) یا سرولوژی (بیماری لایم) صورت می‌گیرد.

بیماریزایی و ایمنی

رشد بورلیاها هم در ناقل‌های بندپا و هم در میزبان‌های پستاندار توسط بیان ژن افتراقی با تنظیم فرودست و فرادست پروتئین‌های سطح خارجی (Outer Surface Proteins) انجام می‌گیرد. به عنوان مثال پروتئین A سطح خارجی (Outer Surface Protein A(OspA)) روی سطح *بورلیا بورگدورفری* ساکن در قسمت میانی معده کنه‌های تغذیه نکرده، بیان می‌شود. این پروتئین به طور اختصاصی به پروتئین‌های معده (Gut Proteins) می‌چسبد. به محض تغذیه، بیان این پروتئین سرکوب می‌شود و اجازه می‌دهد اسپیروکت‌ها به طرف غده‌های بزاقی مهاجرت کنند و بیان پروتئین C سطح خارجی (Outer surface protein C [OspC]) که به نظر می‌رسد برای انتقال (Transmission) ارگانیسم از کنه‌ها به پستانداران بسیار مهم می‌باشد، افزایش می‌یابد. متاسفانه، دانستن توالی کامل ژنوم *بورلیا بورگدورفری* منجر به درک واضح این موضوع که چگونه این ارگانیسم می‌تواند بیماری ایجاد کند، نمی‌شود. هنگامی که اریتمای مهاجر به وجود می‌آید ارگانیسم‌های *بورلیا بورگدورفری* به تعداد کمی در پوست وجود دارند. این موضوع به وسیله کشت ارگانیسم از ضایعات پوستی یا شناسایی اسیدهای نوکلئیک باکتریایی به وسیله تکثیر PCR نشان داده شده است، با این وجود، تست‌های کشت و PCR در فاز اولیه بیماری نسبتاً غیرحساس می‌باشند و در آزمایشگاه‌های بالینی به طور وسیع در دسترس نمی‌باشند. علاوه براین، اسپیروکت‌ها به فراوانی از مواد بالینی بیماری تاخیری جدا می‌شوند. هنوز مشخص نشده است که آیا ارگانیسم‌های زنده سبب این تظاهرات تاخیری بیماری می‌شوند یا آیا آنها نشان‌دهنده واکنش متقاطع ایمنولوژیک به آنتی‌ژن‌های بورلیا می‌باشند. اگرچه پاسخ ایمنی علیه ارگانیسم در هنگامی که ضایعات پوستی تازه به وجود می‌آیند ضعیف است، اما آنتی‌بادی‌ها در طی ماهها تا سال‌ها بوجود می‌آیند و مسئول ایجاد پاکسازی با واسطه کمپلمان بورلیاها می‌باشند.

درک ما از مکانیسم‌هایی که ارگانیسم‌ها به وسیله آنها سبب تب راجعه می‌شوند، کامل نیست. اعضاء این جنس توکسین‌های شناخته شده‌ای را تولید نمی‌کنند

و ســریعا با بالا رفتن پاسـخ آنتی‌بادی اختصاصی از بین می‌روند. دوره‌های تــب و بدون تب در تب راجعه به دلیل توانایی بورلیاها در تغییر دادن خاصیت آنتی‌ژنی (Antigenic Variation) خود می‌باشد. این اسپیروکت‌ها تعداد زیادی از ژن‌های هومولوگ با ژن OspC را حمل می‌کنند ولی در هر زمان تنها یک ژن بیان می‌شـود. زمانی که آنتی‌بادی‌های اختصاصی تشکیل می‌شوند، آگلوتیناسیون با لیز وابسته به کمپلمــان رخ می‌دهد و بورلیاها به ســرعت از خون پاک می‌شوند. به هر حال، تغییر بیان خانواده ژنی در هر نسل با فراوانی 10^{-3} تا 10^{-4} رخ می‌دهد. از اینرو جمعیت جدیدی از اسپیروکت‌ها با پوشش لیپوپروتئینی جدید در خون ظاهر خواهند شد و پیشرو یک دوره تب جدید است. به دلیل این تغییرات آنتی‌ژنیک تست‌های ســرولوژی برای تشخیص تب راجعه مورد استفاده قرار نمی‌گیرند.

اپیدمیولوژی

علیرغم شناسایی نسبتاً اخیر بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا، مطالعات گذشته‌نگر نشان داده‌اند که بیماری برای سال‌های زیادی در آمریکا و دیگر کشورها وجود داشته اســت. بیماری لایم در ۶ قاره، در بسیاری از کشورها و در تمام ایالت‌های آمریکا شرح داده شده است. بروز بیماری به طور ناباورانه‌ای بین ســال ۱۹۸۲ (۴۹۷ مورد گزارش شد) و ســال ۲۰۱۷ (۴۲۷۴۳ مورد گزارش شــد) افزایش یافته است. بیماری لایم در ایالات متحده بیماری منتقله از طریق ناقل (Vector-borne Disease) به حســاب می‌آید. در سال ۲۰۱۲، ۹۵ درصــد موارد بیماری لایــم از دو کانون اصلی در ایالات متحده آمریکا شــامل ایالت‌های شــمال شرقی و آتلانتیک میانی (ماین تــا ویرجینیا)، بالای میانه غربی (مینوسوتا و ویسکونســین) گزارش شدند. کنه‌های سخت (Hard Ticks) ناقلین اصلی بیماری لایم می‌باشند: *ایکسودس اســکاپولاریس* (*Ixodes scapularis*) در شــمال شرقی، آتلانتیک میانی و میانه غربی و ایکســودس پاسیفیکوس (*Ixodes pacificus*) در ســاحل غربی به عنوان ناقل عمل می‌کنند. *ایکسودس ریسینوس* (*Ixodes ricinus*) ناقل مهم در اروپا و *ایکسودس پرسولکاتوس* (*Ixodes persulcatus*) ناقل مهم در اروپای شــرقی و آسیا می‌باشد. میزبان‌هایی مخزن عمده بیماری در ایالات متحده شامل: موش پا سفید و گوزن دم سفید می‌باشند. موش پا سفید (White-footed Mouse) میزبــان اصلی اشــکال لاروی و نمفی گونه‌های ایکســودس بوده و گونه‌های ایکسودس بالغ به گوزن دم ســفید (White-tailed Deer) حمله می‌کنند. چون مرحله نمفی عامــل بیش از ۹۰ درصد موارد ثبت شــده بیماری می‌باشند، بنابراین موش میزبانی است که بیشتر با بیماری انسانی مرتبط می‌باشد.

لارو *ایکســودس* زمانی که روی موش مخزن تغذیه می‌کند، آلــوده می‌گردد. در اواخر بهــار، لاروها تبدیل به نمف شــده و تغذیــه دوم خونی را انجــام می‌دهند که در این مرحله انســان‌ها نیز می‌توانند به عنــوان میزبان‌های تصادفی درگیر شــوند. اگرچه بورلیاهــا در بزاق کنه‌ها در طی یک دوره طولانی تغذیه (۴۸ ســاعت یا بیشــتر) قابل انتقال هستند، اما بیشتر بیماران متوجه گزش کنه نمی‌شوند زیرا که نمف کوچک به اندازه یک دانه خشخاش می‌باشد. نمف‌ها در اواخر تابســتان به حشره‌های بالغ تبدیل شده و ســومین مرحله تغذیه‌ای را انجام می‌دهد. اگرچه گوزن دم ســفید میزبان طبیعی است ولی انسان‌ها در این مرحله نیز می‌توانند آلوده شــوند. اکثر بیماران آلوده در ماه‌های ژوئن و جولای شناسایی می‌شوند، هر چند که بیماری در سراسر سال می‌تواند رخ دهد.

همانطور که قبلاً گفته شــد، عامــل اصلی تب راجعه اپیدمیک بورلیــا رکورانتیس (*B. recurrentis*) می‌باشــد، ناقل انسانی آن شپش (Louse) بوده و انسان‌ها تنها مخزن (Reservoir) آن می‌باشــند (شکل ۶-۲۹). شپش‌ها پس از تغذیه بر روی بدن فرد مبتلا، آلوده می‌شــوند. ارگانیسم‌ها بلعیده می‌شوند، از دیواره معده عبور می‌نمایند و در همولنف (Hemolymph) تکثیــر می‌یابند. اعتقاد بر این اســت که بیماری منتشــر در شــپش رخ نمی‌دهــد، از اینرو عفونت انســانی زمانی اتفاق می‌افتد که شپش‌ها در طی تغذیه بر روی پوســت انسان له شــوند. به خاطر اینکه شپش آلوده بیش از چنــد ماه زنده نمی‌ماند، باقی مانــدن بیماری نیاز به شرایط غیر بهداشــتی و تراکم جمعیت (به عنوان مثال جنگ‌ها و بلایای طبیعی) که اجازه می‌دهند انســان‌ها به فراوانی با شپش آلوده در تماس باشند، دارد. اگرچه در قرن گذشته اپیدمی‌های تب راجعه شپشــی از اروپای شرقی تا غربی گسترده بود، ولی امروزه این بیماری به اتیوپی، اریترا،

Infection	Reservoir	Vector
Relapsing fever epidemic (louse-borne)	Humans	Body louse 
Relapsing fever endemic (tick-borne)	Rodents, soft ticks	Soft tick 
Lyme disease	Rodents, deer, domestic pets, hard ticks	Hard tick 

شکل ۶-۲۹. اپیدمیولوژی عفونت‌های *بورلیا*.

سومالی و سودان محدود می‌باشد.

چندین ویژگی، تب راجعه اندمیک را از تب راجعه اپیدمیک متمایز می‌کند. تب راجعه اندمیک منتقله از طریق کنه (Tick-borne Endemic Relapsing Fever) یک بیماری مشترک بین انسان و حیوانات (Zoonotic Disease) بوده و جوندگان، پستانداران کوچک و کنه‌های نرم (گونه‌های *اورنیتودوروس*) مخازن اصلی بیماری به حساب می‌آیند و بسیاری از گونه‌های بورلیا مسئول ایجاد این بیماری می‌باشند. برخلاف عفونت‌های منتقل شونده از طریق شپش، بورلیاهای عامل بیماری اندمیک، در کنه‌ها عفونت منتشره ایجاد می‌کنند. علاوه براین، بندپایان می‌توانند زنده بمانند و به عنوان مخزن اندمیک عفونت از طریق انتقال تخمدانی (Transovarian Transmission) عمل کنند. همچنین، کنه‌ها در فواصل بین دوره‌های تغذیه‌ای برای ماه‌ها می‌توانند زنده بمانند. سابقه نیش کنه ممکن است مورد توجه قرار نگیرد زیرا کنه‌های نرم عمدتا در شب تغذیه می‌کنند و فقط برای چند دقیقه با سطح پوست تماس دارند. کنه‌ها زخم محل گزش را با بورلیاهای موجود در بزاق یا مدفوع خود، آلوده می‌نمایند. بیماری منتقله از طریق کنه، انتشار جهانی دارد و این انتشار با توزیع کنه‌های *اورنیتودوروس* مطابقت دارد. در ایالات متحده آمریکا بیماری عمدتاً در ایالت‌های غربی دیده می‌شود که در واشینگتن و کالیفرنیا از همه شایع‌تر است. در سراسر جهان بیماری در مکزیک، آمریکای مرکزی و جنوبی، مدیترانه، آسیای مرکزی و نقاط زیادی از آفریقا دیده می‌شود.

بیماری‌های بالینی

بیماری لایم

تشخیص بالینی بیماری لایم (Lyme Disease) به دلیل تظاهرات گوناگون بیماری ناشی از *بورلیا بورگدورفری* (*B. burgdorferi*) و سایر گونه‌های *بورلیا* و همچنین فقدان تست‌های تشخیصی قابل اطمینان، دشوار می‌باشد. تعاریف بالینی و آزمایشگاهی بیماری لایم، که توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) ارائه گردیده است در کادر ۲-۲۹ خلاصه شده است. مطالب ارائه شده در پاراگراف بعد، در توصیف بیماری لایم در ایالات متحده می‌باشد. فراوانی ضایعات پوستی و تظاهرات تاخیری بیماری مشاهده شده در کشورهای دیگر با ایالات متحده متفاوت می‌باشد.

بیماری لایم در ابتدا به صورت عفونت موضعی نمایان می‌شود و سپس به یک مرحله منتشر کننده اولیه پیشرفت می‌کند و اگر درمان نشود، می‌تواند به مرحله تاخیری پیشرفت نماید. بعد از دوره کمون ۳ تا ۳۰ روزه، یک یا چند زخم واضح پوستی به طور تیپیک در محل گزش کنه نمایان می‌شود. ضایعه (اریتمای مهاجر (Erythema Migrans)) به صورت یک ماکول یا پاپول کوچک ظاهر شده و سپس طی چند هفته بعد بزرگ شده و در نهایت یک منطقه‌ای به قطر ۵ سانتی‌متر تا بیشتر از ۵۰ سانتی‌متر را در بر می‌گیرد (شکل ۷-۲۹). ضایعه معمولا دارای یک حاشیه قرمز پهن بوده و همزمان که ضایعه گسترش می‌یابد از مرکز محو می‌شود. با این وجود، اریتما، تشکیل وزیکول و نکروز مرکزی نیز می‌توانند دیده شوند. ضایعه پس از چند هفته محو و ناپدید شده، با این وجود ضایعات موقت جدید ممکن است به دنبال آن ظاهر شوند. اگرچه ضایعه پوستی مشخصه بیماری لایم می‌باشد امّا پاتوگونومیک نیست. یک ضایعه پوستی مشابه در ارتباط با بیماری اتیولوژی ناشناخته (STARI یا بیماری راش مرتبط با کنه جنوبی (Southern Tick-associated Rash Illness)) بعد از نیش زدن کنه *آمبلیوما آمریکانوم* (*Amblyomma americanum*) (کنه ستاره تک (Lone Star tick)) رخ می‌دهد. این کنه‌ها در نواحی مرکزی جنوب و جنوب‌شرقی ایالات متحده آمریکا یافت می‌شوند و با *بورلیا بورگدورفری* آلوده نیستند. سایر علایم و نشانه‌های اولیه بیماری لایم شامل بی قراری، خستگی شدید، سر درد، تب، لرز، دردهای عضلانی -

کادر ۲-۲۹. تعریف بیماری لایم

تعریف مورد بالینی

هر یک از موارد زیر:

- اریتما مهاجر (قطر حدوداً ۵ سانتی متر).
- حداقل یک تظاهر تاخیری (یعنی درگیری ماهیچه اسکلتی سیستم عصبی یا سیستم قلبی عروقی) و تأیید آزمایشگاهی عفونت.

معیارهای آزمایشگاهی جهت تشخیص

حداقل یکی از معیارهای زیر:

- جداسازی بورلیا بورگدورفری.
- اثبات سطوح تشخیصی آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین IgM یا IgG علیه اسپیروکت‌ها.
- افزایش قابل توجه تیتر آنتی‌بادی بین نمونه‌های سرمی حاد و نقاهت.

Ig، ایمونوگلوبولین.



شکل ۷-۲۹. راش اریتمای مهاجر روی ران پسر نویسنده (PRM). مرحله نمفی *ایکسودس* گرسنه ۳ روز پس از تماس مشاهده شد. بیست روز بعد، راش همراه با درد موضعی ظاهر شد و قطر آن به ۵ سانتی‌متر افزایش یافت و از ناحیه مرکزی محو شد. راش در طی یک هفته درمان با داکسی سایکلین ناپدید گشت، عفونت به وسیله کشت بیوپسی تأیید شد و بیماری بدون عوارض ثانویه بهبود یافت.

استخوانی، میالژی و لنفادنوپاتی می‌باشند. این علایم به طور متوسط ۴ هفته باقی می‌مانند.

انتشار خونی در بیماران درمان نشده روزها تا هفته‌ها پس از عفونت اولیه رخ خواهد داد. این مرحله به وسیله علائم سیستماتیک بیماری (به طور مثال، خستگی شدید، سر درد، تب و بی قراری)، درد مفاصل و درد عضلات، ضایعات اریتماتوز پوستی، اختلال قلبی و علائم عصبی



شکل ۸-۲۹. آتروفی مزمن آکرودرماتیت. ضایعات پوستی قرمز- آبی (Bluish-red skin lesions) خاص تظاهرات منتشره تاخیری بورلیوز لایم).

مشخص می‌گردد. تقریبا ۶۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری لایم درمان نشده دچار آرتریت (Arthritis) خواهند شد و معمولا زانو را درگیر می‌کند، تقریبا در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد تظاهرات عصبی (Neurologic Manifestations) (شایع‌ترین آن فلجی عصب صورت)، و ۵ درصد اختلالات قلبی (معمولا با درجه‌های متفاوتی از نارسایی احتقانی قلبی) بوجود خواهند آمد.

تظاهرات مرحله تاخیری (Late Stage) بیماری لایم در افرادی که درمان نشده‌اند می‌توانند ماه‌ها تا سال‌ها پس از عفونت اولیه بوجود آیند. آرتریت به طور متناوب باعث درگیری یک یا چند مفصل می‌شود. درگیری پوستی مزمن همراه با از دست دادن رنگ و تورم (آتروفی مزمن آکرودرماتیت ([ACA]Acrodermatitis Chronica Atrophicans)، شکل ۸-۲۹) در بیماری لایم که در اروپا دیده می‌شود شایع‌تر است. وجود بیماری لایم علامت دار مزمن در افرادی که به طور مناسب درمان شده‌اند به طور قطعی شرح داده نشده است.

تب راجعه

تظاهرات بالینی تب راجعه اپیدمیک منتقله از شپش و تب راجعه اندمیک منتقله از کنه اساسا شبیه به هم می‌باشند، اگرچه یک اسکار خارش دار کوچک ممکن است در مکان گزش کنه ظاهر شود (مورد بالینی ۳-۲۹). بعد از دوره کمون ۱ هفته‌ای، بیماری با شروع ناگهانی لرزهای تکان دهنده، تب، درد های عضلانی و سردرد،

شروع می‌شود. بزرگی کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی) نیز شایع می‌باشـــند. این علائم با فاز باکتریمی بیماری مرتبط بـــوده و پس از ۳ تا ۷ روز زمانـــی که بورلیاها از خون پاک می‌شـــوند، از بین می‌روند. باکتریمـــی و تب بعد از ۱ هفته دوره بدون تب، دوباره بر می‌گردند. در این مرحله و مراحل بعدی دوره‌های تب‌دار، علائم بالینی معمولاً خفیف‌تر بوده و بـــرای مدت کوتاه‌تری در طی ایـــن مرحله و بعدی باقی می‌ماننـــد. در بیماری اپیدمیک منتقله از شـــپش فقط یک بار عود رخ می‌دهد که از مشخصات این بیماری است، در حالی که در بیماری اندمیک منتقل شونده از طریق کنه ۱۰ بار عود رخ می‌دهد. دوره بالینی و پیامد تب راجعه اپیدمیک بســـیار شدیدتر از آنچه در بیماری اندمیک وجود دارد، است ولی ممکن اســـت این پیامد به وضعیت فقر بهداشتی بیمار نیز مربوط باشد. مرگ و میر ناشی از بیماری اندمیک کمتر از ۵ درصد اســـت، اما در بیماری اپیدمیک منتقل شونده از طریق شـــپش، مرگ و میر به ۷۰ درصد می‌رسد. مرگ به علت نارسایی قلبی، نکروز کبد یا خونریزی مغزی می‌باشد (مورد بالینی ۳-۲۹).

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

به دلیـــل اینکـــه *بورلیـــا بورگدورفری* به نـــدرت در نمونه‌های بالینی دیده می‌شـــود، آزمایش میکروســـکوپی خون یـــا بافت‌های بیماران مبتلا بـــه بیماری لایم توصیه نمی‌شـــود. بورلیاهایی که عامل تب راجعه هستند، در طی دوره تب‌دار در اســـمیرهای خون رنگ‌آمیزی شده با گیمسا (Giemsa) یـــا رایت (Wright) می‌توانند دیده شـــوند. این حساس‌ترین روش جهت تشـــخیص تب راجعه بوده و در بیش از ۷۰ درصد بیماران، اسمیرها برای ارگانیسم‌ها مثبت می‌باشند.

کشت

برخی بورلیاها شامل *بورلیا رکورانتیس* و *بورلیا هرمسی* (عامل شایع تب راجعه اندمیک در ایالات متحده) را می‌توان در شـــرایط آزمایشگاه بر روی محیط‌های اختصاصی کشت داد. کشت‌ها در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی به ندرت انجام می‌شـــوند، زیرا این محیط‌ها به آسانی در دسترس نیستند و ارگانیسم‌ها رشد کندی روی این محیط‌ها دارند. کشت *بورلیا بورگدورفری* با موفقیت‌های اندکی همراه بوده است، هر چند که می‌توان جداسازی را با استفاده از محیط‌های اختصاصی بهبود بخشـــید. با این وجود، حساســـیت کشت برای همه نمونه‌ها بجز در موارد ضایعه اولیه پوستی، پایین می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسیدنوکلئیک

تکنیک‌های تکثیر اســـید نوکلئیک حساسیتی در حدود ۶۵ تا ۷۵ درصد برای بیوپسی‌های پوستی، ۵۰ تا ۸۵ درصد برای مایع مفصلی و ۲۵ درصد برای نمونه‌های CSF گرفته شـــده از بیماران مبتلا به بیماری لایم دارند. این تســـت‌ها معمولاً محدود به آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و رفرانس هستند و نتایج تست‌ها باید توسط کشت یا سرولوژی تایید شوند.

شناسایی آنتی‌بادی

تســـت‌های سرولوژی در تشـــخیص تب راجعه مفید نمی‌باشند چون بورلیاهایی که سبب این وضعیت می‌شوند، دچار تغییرات فاز آنتی‌ژنی (Antigenic Phase Variation) می‌گردند. در مقابل، تست سرولوژی (Serologic Testing) یک تســـت تشـــخیص انتخابی (Choice) بـــرای بیماران مشـــکوک به بیماری لایم محسوب می‌شـــود. شایع‌ترین تست‌های مورد استفاده شـــامل آزمایش ایمونوفلوروسنت (Immunofluorescence Assay (IFA)) و ایمونواســـی آنزیم (EIA) می‌باشـــند. سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا بیش از ۷۰ تســـت سرولوژی برای تشخیص بیماری لایم تأیید کرده اســـت. متاسفانه همه تست‌های سرولوژی در طی فاز حاد اولیه بیماری، نســـبتا غیر حســـاس هستند. آنتی‌بادی‌های IgM، دو تا چهار هفته پس از شروع اریتمای مهاجر در بیماران درمان نشده، ظاهر شده و سطوح آن‌ها ۶ تا ۸ هفته پس از بیماری به حداکثر می‌رســـد و دوباره پس از ۴ تا ۶ ماه به میزان نرمـــال کاهش می‌یابند. در بیمارانی که دارای عفونت پایدار هستند سطح IgM ممکن است بالا باقی بماند. آنتی‌بادی‌های IgG بعدا ظاهر می‌شـــوند. سطح آن‌هـــا ۴ تا ۶ ماه بعـــد از بیماری به حداکثر می‌رســـد و در طی تظاهرات تاخیری بیماری ثابت می‌ماند. بنابراین بیشتر بیماران دارای عوارض تاخیری بیماری لایم، آنتی‌بادی‌های قابل شناســـایی بر علیه *بورلیا بورگدوفری* را دارند، هر چند که ســـطح آنتی‌بادی‌ها ممکن است در بیماران درمان شده با آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش یابد. شناسایی آنتی‌بادی‌ها در مایع

مورد بالینی ۳-۲۹. شیوع تب راجعه منتقل شونده از طریق کنه

در آگوست سال ۲۰۰۲، مرکز بهداشت نیومکزیکو، شیوعی از تب راجعه منتقل شده توسط کنه را اعلام کرد. تقریبا ۴۰ نفر از یک خانواده در خوابگاهی در کوه‌های شمال نیومکزیکو، گرد آمده بودند. بعضی از آن‌ها، تمام شب در خوابگاه، خواب بودند. تعدادی از آن‌ها ۳ روز قبل از این حادثه، برای تمیز کردن خوابگاه اشغال نشده، حضور یافتند. چهار روز بعد از این حادثه، یکی از آن‌ها با نشانه‌هایی از سابقه ۲روز تب، لرز، میالژی و راش خارش دهنده در بازو به بیمارستان محلی مراجعه کرد. اسپیروکت‌هایی در اسمیر خون محیطی او، مشاهده شدند. ۱۴ نفر هم دچار نشانه‌های بالینی پیشرفته‌ای از جمله: تب، سردرد، آرترالژی و میالژی شدند. مواد لانه خرگوش داخل دیوار خوابگاه مشاهده شد. این شیوع از تب راجعه اندمیک مثالی از خطرات رویارویی با کنه‌هایی که روی خرگوش عفونی تغذیه می‌کنند، را نشان می‌دهد. این حقیقت که معمولا گزش کنه به یاد نمی‌آید، به این خاطر است که تغذیه کنه‌ها در طول شب برای مدت کوتاهی انجام می‌گیرد. تب راجعه از نوع بیماری‌های تب دار می‌باشد.

مغزی نخاعی (CSF) مدرک قوی بر بورلیوز عصبی می‌باشد.

اگرچه واکنش‌های متقاطع غیرشایع می‌باشند، اما نتایج مثبت سرولوژی، به ویژه اگر تیترها پایین باشد، باید با دقت تفسیر شود (کادر ۳-۲۹). بیشتر واکنش‌های مثبت کاذب در بیماران مبتلا به سیفلیس روی می‌دهد. این نتایج کاذب را می‌توان با انجام یک تست غیر ترپونمایی برای سیفلیس برطرف نمود که نتیجه آن در بیماران مبتلا به لایم منفی است. آنالیز وسترن بلات (Western Blot Analysis) جهت تایید اختصاصی واکنش مثبت EIA یا IFA استفاده می‌شود. نمونه‌ای که با واکنش IFA یا EIA منفی می‌شوند نیاز به تست‌های اضافی ندارند. راهنمایی‌هایی برای تفسیر وسترن بلات‌ها در وب سایت CDC موجود می‌باشند (www.cdc.gov). هتروژن بودن آنتی‌ژن‌ها در *بورلیا بورگدورفری* و دیگر گونه‌های *بورلیا* که سبب بیماری لایم می‌شوند روی حساسیت تست موثر می‌باشند. اهمیت این مشکل در ایالات متحده نامشخص است، اما باید در آسیا و اروپا مهم باشد، زیرا در آنجا خیلی از گونه‌های بورلیا یافت شده‌اند که سبب بیماری لایم می‌شوند. در حال حاضر تست‌های سرولوژیکی باید به عنوان تأییدی در نظر گرفته شوند و در فقدان تاریخچه مناسب و علائم بیماری لایم، نباید انجام شوند.

کادر ۳-۲۹. باکتری‌ها و بیماری‌های مرتبط با واکنش متقاطع در تست‌های سرولوژی برای بورلیوز لایم

ترپونما پالیدوم
اسپیروکت‌های دهانی
سایر گونه‌های بورلیا
آرتریت روماتوئید جوانان
آرتریت روماتوئید
لوپوس اریتماتوز سیستمیک
منونوکلئوز عفونی
اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد

درمان، پیشگیری و کنترل

تظاهرات اولیه بیماری لایم به طور موثری با تجویز خوراکی آموکسی سیلین (Amoxicillin)، داکسی سایکلین (Doxycycline) یا سفوروکسیم (Cefuroxime) کنترل می‌شوند. درمان آنتی بیوتیکی احتمال و شدت عوارض تاخیری را کم می‌کند. علیرغم این مداخلات دارویی، آرتریت لایم و آتروفی مزمن آکرودرماتیت در تعداد کمی از بیماران روی می‌دهد. سفوروکسیم، داکسی سایکلین یا آموکسی‌سیلین خوراکی جهت درمان این تظاهرات استفاده می‌شوند. بیماران با آرتریت عود کننده یا بیماری سیستم عصبی مرکزی یا محیطی معمولا نیازمند به درمان با تزریق داخل وریدی سفتریاکسون، سفوتاکسیم یا پنی‌سیلین G دارند. درمان قبلی بیماران با علائم مزمن (سندروم پس از بیماری لایم [post-Lyme Disease Syndrome]) باید به صورت علامتی درمان شوند، چرا که شواهدی وجود ندارد که دوره‌های گوناگون آنتی بیوتیک‌های خوراکی یا تزریقی، علائم را از بین ببرند.

تب راجعه به طور موثر با تتراسایکلین‌ها (Tetracyclines) یا پنی‌سیلین‌ها (Penicillins) درمان شده است. تتراسایکلین‌ها داروهای انتخابی (Choice) هستند اما در زنان حامله و بچه‌های جوان نباید مورد استفاده قرار گیرد. واکنش جاریش- هرکس‌هایمر (Jarisch–Herxheimer Reaction) (ظاهری شبیه به شوک همراه با تند مزاجی‌ها، لکوپنی، افزایش درجه حرارت بدن و کاهش فشار خون) در بیماران چند ساعت بعد از درمان ایجاد شده و باید به دقت کنترل گردد. این واکنش با کشته شدن سریع بورلیاها و امکان آزاد شدن محصولات

سمی (Toxic Products) مرتبط است.

پیشگیری از بیماری‌های *بورلیا* منتقل شونده از طریق کنه شامل دوری از کنه‌ها و مخزن‌های طبیعی آن‌ها، پوشیدن لباس‌های محافظت کننده (مثل شلوارهای بلند که داخل جوراب‌ها وارد شوند) و استفاده از دفع کننده‌های حشرات می‌باشد. کنترل جوندگان نیز در پیشگیری از تب راجعه اندمیک دارای اهمیت می‌باشد. بیماری اپیدمیک منتقله شونده از طریق شپش از طریق استفاده از اسپری‌های ضد شپش و بهبود شرایط بهداشتی، کنترل می‌گردد.

هیچ واکسنی جهت تب راجعه در دسترس نمی‌باشد. واکسن نوترکیب تهیه شده علیه آنتی‌ژن OspA بورلیا بورگدورفری در سال ۲۰۰۲ از بازار جمع‌آوری شد.

لپتوسپیرا

طبقه بندی جنس *لپتوسپیرا* منجر به سردرگمی زیادی شده است. به طور متداول این جنس به وسیله خصوصیات فنوتیپی، ارتباطات سرولوژیکی و بیماریزایی گروه‌بندی شده است. سویه‌های بیماریزا در گونه لپتوسپیرا اینتروگانس (*Leptospira interrogans*) و سویه‌های غیر بیماریزا در گونه *لپتوسپیرا بیفلکسا* (*Leptospira biflexa*) قرار داده شده‌اند. هر کدام از این دو گونه دارای سرووارهای (یعنی گروههای متفاوت از نظر سرولوژیکی) زیادی هستند. اگرچه این الگوی طبقه‌بندی در متون وجود دارد، اما با آنالیز اسیدهای نوکلئیک که جنس را به سه جنس همراه با ۲۴ گونه در جنس *لپتوسپیرا* تقسیم می‌کند، مطابقت ندارد. برای جلوگیری از سردرگمی‌ها، لپتوسپیراها بدون ارجاع به هر یک از گونه‌ها یا سرووارهای خاص، به عنوان پاتوژن (برای انسان‌ها) و غیر پاتوژن، نامیده خواهند شد.

فیزیولوژی و ساختار

لپتوسپیراها اسپیروکت‌های باریک مارپیچی (۰/۱ میکرومتر عرض و ۶ تا ۲۰ میکرومتر طول) و دارای قلاب (Hook) در یک یا دو انتهای تیز خود هستند (شکل ۹-۲۹). حرکت از طریق دو فلاژله پری پلاسمیک (Periplasmic Flagella) که در طول باکتری‌ها گسترده شده و در انتهاهای مقابل هم لنگر انداخته



شکل ۹-۲۹. رنگ آمیزی نقره از لپتوسپیراهای رشد کرده در کشت. به بدنه مارپیچی و انتهای قلاب مانند توجه کنید.

است، صورت می‌گیرد. لپتوسپیراها، هوازی‌های اجباری (Obligate Aerobes) بوده و در ۲۸ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد در محیط‌های غنی شده با ویتامین‌ها)، اسیدهای چرب با زنجیر بلند (Long-chain Fatty Acids) و نمک‌های آمونیوم بهترین رشد را دارند. اهمیت کاربردی این موضوع این است که این ارگانیسم‌ها را می‌توان از نمونه‌های بالینی جمع‌آوری شده از بیماران آلوده در محیط کشت اختصاصی شده کشت داد اگرچه کشت معمولاً انجام نمی‌شود.

بیماریزایی و ایمنی

لپتوسپیراهای بیماریزا می‌توانند عفونت تحت بالینی، بیماری تب دار شبه آنفولانزا (Influenza- like Febrile Illness) یا بیماری سیستمیک شدید (بیماری ویل Weil Disease) با اختلال کبدی و کلیوی، واسکولیت وسیع، میوکاردیت و مرگ ایجاد کنند. شدت بیماری تحت تاثیر تعداد ارگانیسم‌های آلوده کننده، پاسخ‌های ایمونولوژیک میزبان و بیماریزایی سویه آلوده‌کننده قرار دارد.

به علت اینکه لپتوسپیراها باریک و بسیار متحرک (Highly Motile) هستند، آن‌ها می‌توانند به غشاهای مخاطی سالم یا پوست از طریق بریدگی مختصر یا خراش نفوذ کنند. آن‌ها می‌توانند از طریق جریان خون به همه بافت‌ها شامل سیستم عصبی مرکزی انتشار یابند. *لپتوسپیرا اینتروگانس* (*L. interogans*) به سرعت تکثیر می‌یابد و

باعث آسیب به اندوتلیوم عروق خونی کوچک می‌شود و در نتیجه آن تظاهرات بالینی مهم (همچون مننژیت، هموراژی و اختلال کبـدی و کلیوی) می‌گردد. این ارگانیسـم‌ها را می‌تـوان در اوایل بیماری در خـون (Blood) و مایع مغزی نخاعی (CSF) و در مراحل بعـدی در ادرار (Urine) یافت. زمانی که پاسخ ایمنی هومورال ایجاد می‌شود، لپتوسپیراها از بدن پاک می‌شـوند. بـا این وجود، تظاهـرات تأخیری بیماری از قبیل آسیب عروقی همراه با افزایش نفوذپذیری عروقی مرتبط با پاسخ ایمنی به ارگانیسم‌ها می‌باشند.

اپیدمیولوژی

لپتوسپیروز انتشار جهانی دارد. تقریباً ۱۰۰ مورد عفونت هر سال در ایالات متحده و سرزمین‌های ایالات متحده رخ می‌دهد که اغلب این عفونت‌ها در پورتوریکو و هاوایی گزارش می‌گردند. با این وجود، شیوع بیماری به طور معنی‌داری کمتر از میزان واقعی تخمین‌زده می‌شـوند، زیرا بیشتر عفونت‌ها خفیف بوده و به اشتباه به عنوان سندروم ویروسی یا مننژیت آسـپتیک ویروسی تشخیص داده می‌شـوند. از آنجایی که بسـیاری از ایالات این بیماری را به مراکز بهداشتی عمومی گزارش نمی‌کردند، گزارش رسمی از سال ۱۹۹۵ به بعد ادامه پیدا نکرد تا اینکه در سال ۲۰۱۳ لپتوسپیروز مجددا به عنوان یک بیماری با اهمیت از نظر ملی در نظر گرفته شد.

لپتوسپیرا دو نوع میزبان یعنی میزبانان مخزن و میزبانان تصادفی را آلوده می‌کننـد. در میزبانان مخزن عفونت‌های اندمیک مزمن دیده می‌شـوند که این میزبانان می‌توانند به عنوان یک میزبان دائمی بـرای نگهداری باکتری‌ها عمل کنند. گونه‌ها و سـرووارهای متفاوت در ارتباط با میزبانان مخزن اختصاصی (در بررسـی‌های اپیدمیولوژیک اهمیت دارد) هستند. شـایع‌ترین مخازن آن جوندگان (Rodents) و دیگر پسـتانداران کوچـک (Small Mammals) هستند. لپتوسـپیراها معمولا عفونت‌های بدون علامت در میزبان مخزن خود ایجاد می‌نمایند و اسـپیروکت‌ها در توبول‌های کلیوی کلونیزه شـده و به تعداد زیاد در ادرار وارد می‌شوند. نهرها، رودخانه‌ها، آب‌هـای راکد، خاک مرطوب می‌توانند با ادرار حیوانات عفونی آلوده شـوند و ارگانیسم‌ها به مدت ۶ هفته در این مکان‌ها زنـده می‌مانند. آب آلوده یا تماس مستقیم با حیوانات آلوده می‌تواند به عنوان یک عفونت در میزبـان تصادفی (مانند سگ‌ها، حیوانات مزرعه و انسان‌ها) عمـل نماید. بیشـتر عفونت‌های انسـانی بـه علت قرار گرفتن در معرض آب‌هـای آلوده در مناطق تفریحی (مثلاً دریاچه‌ها) یا تماس شغلی با حیوانات آلوده (مانند کشاورزان، کارگران کشتارگاه و دامپزشـکان) است. اکثر عفونت‌های انسانی در طول ماه‌های گرم سال زمانی که به دلیل حضور در منـاطـق تفریحی امکان تماس با مخازن آلوده بیشـتر اسـت، رخ می‌دهد. انتقال شـخص به شخص تأیید نشده اسـت. با این تعریف، ناقل مزمن (Chronic Carriage) در میزبان‌های تصادفی به وجود نمی‌آید (مورد بالینی ۴-۲۹).

مورد بالینی ۴-۲۹. لپتوسپیروز در شرکت کنندگان مسابقه پرش ارتفاع

تعدادی گزارشـات حاکی از ایجاد لپتوسـپیروز در ورزشکاران شرکت کننده در ورزش آبی بود. در سال ۱۹۹۸، مرکز بهداشت عمومی لپتوسپیروز را در شرکت کننده‌های مسابقه پرش ارتفاع در iLLinois و wisconsim گزارش داد. ۸۶۶ ورزشـکار در رخـداد iLLinois در ۲۱ ژوئـن ۱۹۹۸ و ۶۴۸ ورزشـکار در رخداد wisconism در ۵ جولای ۱۹۹۸ شرکت کردند. تعریف لپتوسـپیروز بر طبق شروع تب به دنبال وجود حداقل ۲ علائم از این نشانه‌ها (سـردرد، میالژی، اسهال، چشم درد یا قرمزی چشم) می‌باشد. ۹ درصد از شرکت کنندگان این موارد را نشان دادند که دو سـوم آن‌ها تحت مراقبت پزشـکی قرار گرفتند و یک سـوم دیگر در بیمارستان بستری شـدند. لپتوسپیروز در تعدادی از این افراد توسـط تست‌های سـرولوژیکی تایید شد. این شـیوع مثالی از خطر شـنا در آب‌های آلوده، ظهور لپتوسپیروز در افراد سالم و شدت این بیماری بود.

بیماری‌های بالینی

اکثر عفونت‌های انسـانی ناشی از لپتوسـپیراها از نظر بالینی نامشخص بوده و تنها از طریق ردیابی آنتی‌بادی‌های اختصاصی قابل شناسـایی می‌باشـند. عفونـت از طریق خراش‌های پوسـتی یا ملتحمه وارد می‌شـود. عفونت‌های علامت دار بعـد از دوره کمون ۱ تا ۲ هفته، در دو فاز ایجاد می‌گردند. فاز اولیه (Initial Phase) شـبیه بیماری آنفولانزا بوده که همراه با تب و میالژی (درد عضلانی) است. در طول این فاز، بیمار باکتریمی داشـته و ارگانیسم‌ها را می‌توان به فراوانـی از مایع مغزی نخاعی (CSF) جدا نمود، با این وجود

علائم مننژیت وجود ندارد. ممکن است بعد از ۱ هفته تب و میالژی فروکش نمایند یا بیمار به طرف فاز دوم (Second Phase) پیشرفت نماید. این مرحله به وسیله بروز ناگهانی سردرد، میالژی، لرز، دردهای شکمی و کونژنکتیویت منتشر (یعنی قرمزی چشم) مشخص می‌شود. بیماری شدید می‌تواند به سمت گرفتگی عروق، ترومبوسیتوپنی، هموراژی، و اختلال کبدی و کلیوی پیشرفت نماید.

لپتوسپیروز محدود به سیستم عصبی مرکزی است و ممکن است با مننژیت آسپتیک ویروسی (Viral Aseptic Meningitis) اشتباه گرفته شود، زیرا دوره بیماری معمولا پیچیده نبوده و میزان و مرگ میر بسیار پایینی دارد. در این مرحله کشت مایع نخاعی (CSF) معمولاً منفی است. در مقابل، فرم یرقانی بیماری منتشره (که تقریبا در ۱۰ درصد همه عفونت‌های علامت دار دیده می‌شود) شدیدتر بوده و در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد منتهی به مرگ می‌شود. گرچه درگیری کبد همراه با یرقان (بیماری یرقان (Icteric Disease) یا بیماری ویل (Weil Disease)) در بیماران مبتلا به لپتوسپیروز شدید یک مشخصه برجسته می‌باشد اما نکروز کبدی مشاهده نمی‌شود و بیمارانی که زنده می‌مانند دچار آسیب کبدی دائم نمی‌گردند. همچنین، اکثر بیماران به طور کامل عملکرد کلیوی خود را به دست می‌آورند. لپتوسپیروز مادرزادی (Congenital leptospirosis) نیز می‌تواند رخ دهد. این بیماری با آغاز ناگهانی سردرد، تب، میالژی و راش منتشر، مشخص می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

از آنجاییکه لپتوسپیراها نازک هستند و آن‌ها در محدوده پایین قدرت تفکیک میکروسکوپ نوری می‌باشند، از اینرو نمی‌توان آن‌ها را به آسانی به وسیله میکروسکوپ‌های نوری رایج مشاهده نمود. رنگ آمیزی گرم و رنگ آمیزی نقره هیچ یک برای شناسایی لپتوسپیراها قابل اطمینان نیستند. میکروسکوپ زمینه تاریک نیز نسبتا غیر حساس است و امکان به دست آوردن نتایج غیر اختصاصی وجود دارد.

کشت

لپتوسپیراها را می‌توان روی محیط‌های اختصاصی فرموله شده (مانند فلچر (Fletcher)، EMJH [Ellinghausen- McCullough- Johnson- Harris] یا توئین ۸۰ -آلبومین (Tween 80-albumin)) کشت داد. آن‌ها دارای رشد آهسته (مدت زمان تقسیم دوتایی ۶ تا ۱۶ساعت است) می‌باشند و نیازمند انکوباسیون در دمای ۲۸ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ ماه هستند، با این وجود، اکثر کشت‌ها در طی ۲ هفته مثبت می‌شوند. در هر دو فاز بیماری، لپتوسپیراها را می‌توان در طول ۱۰ روز اول عفونت از خون یا مایع نخاعی جدا نمود و بعد از هفته اول بیماری می‌توان آنها را تا ۳ ماه از ادرار جداسازی نمود. به علت اینکه ممکن است تعداد ارگانیسم‌های موجود در خون، مایع مغزی نخاعی (CSF) و ادرار کم باشد، بنابراین اگر به لپتوسپیرا مشکوک هستیم باید چندین نمونه جمع‌آوری گردد. علاوه بر این، ممکن است مهار کننده‌های موجود در خون و ادرار، جداسازی لپتوسپیراها را به تاخیر بیاندازند. همینطور، ادرار باید به منظور خنثی نمودن pH، تیمار گشته و با سانتریفیوژ نمودن تغلیظ شود. چند قطره از رسوب ادرار به محیط کشت تلقیح می‌شود. رشد باکتری‌ها در محیط کشت با میکروسکوپ دارک فیلد (Darkfiled Microscopy) شناسایی می‌شود.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

اقدامات اولیه در شناسایی لپتوسپیراها به وسیله استفاده از پروب‌های اسید نوکلئیک با موفقیت‌های محدودی روبرو بوده است. تکنیک‌هایی که از تکثیر اسید نوکلئیک (به عنوان مثال PCR) استفاده می‌کنند نسبت به کشت، حساس‌تر هستند. متاسفانه، این تکنیک به ویژه در کشورهایی که دارای منابع محدودی هستند و بیماری در آنجا شایع است هم‌اکنون به طور وسیع در دسترس نمی‌باشد.

شناسایی آنتی‌بادی

بعلت اینکه لپتوسپیراها به محیط‌های اختصاصی و دوره انکوباسیون طولانی‌مدت نیاز دارند، بیشتر آزمایشگاه‌ها فعالیتی جهت کشت لپتوسپیراها نداشته و از اینرو به تست‌های سرولوژیکی متکی می‌باشند. روش مرجع در همه تست‌های سرولوژیکی، تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی (Microscopic Agglutination Test [MAT]) می‌باشد. این تست‌ها، توانایی سرم بیماران را در آگلوتینه نمودن

لپتوســپیراهای زنده را اندازه گیری می‌نمایند. از آنجائیکه این تست علیه ســروتایپ‌های خاصی طراحی شده است، ضروری اســت که مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های لپتوسپیرایی استفاده شــود. در این تست، رقت‌های متوالی از سرم بیمار را با آنتی‌ژن‌های مــورد نظر مخلوط نموده و بعداً از طریق میکروسکوپی جهت بررســی آگلوتیناسیون، مورد آزمایش قــرار می‌دهند. آگلوتینین‌ها در خون بیماران درمان نشــده ممکن اســت ۵ تا ۷ روز پس از بیماری ظاهر شوند، اگرچه این پاسخ ممکن است به مدت چندین ماه، به تاخیر بیافتد. بیمــاران آلوده، یک تیتر حداقل ۸۰۰ (یعنی آگلوتینین‌ها در رقت ۱:۸۰۰ ســرم بیمار مشاهده می‌شوند) یا افزایش چهار برابــری در تیترهای آنتی‌بــادی را دارند. در بیماران درمان شده با آنتی بیوتیک‌ها، ممکن است پاسخ آنتی‌بادی کاهش یافته یا تیترهای غیرتشخیصی داشته باشند. آنتی‌بادی‌های آگلوتیناسیون‌دهنده برای سال‌ها پس از بیماری حاد نیز قابل ردیابی می‌باشند، از اینرو حضور آن‌ها ممکن است یا نشان دهنده پاسخ آنتی‌بادی کاهش یافته در یک بیمار درمان شده مبتلا به بیماری حاد باشد و یا اینکهِ ناشی از آنتی‌بادی‌های به جا مانده در یک شــخص مبتلا به عفونت لپتوسپیرایی تشخیص داده نشده گذشــته باشد. به علت اینکه در تست آگلوتیناســیون میکروســکوپی معمولا ارگانیسم‌های زنده استفاده می‌شــوند، این تست فقط در آزمایشگاه‌های مرجع قابل انجام است. تست‌های جایگزین نظیر هماگلوتیناسیون غیر مســتقیم، آگلوتیناسیون اسلایدی و ELISA حساسیت و اختصاصیــت کمتری دارند. این تســت‌ها می‌توانند برای غربالگری یک بیمار اســتفاده شوند، اما واکنش‌های مثبت باید با MAT یا کشت تایید شوند. واکنش‌های سرولوژیکی متقاطع ممکن است با سایر عفونت‌های اسپیروکتی (یعنی سیفلیس، تب راجعه، بیماری لایم) و لژیونلوز دیده شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

لپتوسپیروز به خصوص در غیاب بیماری یرقانی، معمولاً کشنده نمی‌باشد. بیماران را باید با تزریق وریدی پنی‌سیلین (Penicillin) یا داکســی ســایکلین (Doxycycline) درمان نمود. داکسی ســایکلین، اما نه پنی‌سیلین، می‌تواند جهت پیشــگیری از بیماری در اشخاصی که با حیوانات عفونی یا آب آلوده با ادرار مواجهه می‌شــوند، استفاده شود. از آنجایی که بیماری انتشــار زیادی در میان حیوانات اهلی و وحشی دارد، ریشــه کنی آن مشکل است. با این وجود، ثابت شده است که واکسیناسیون چهارپایان و حیوانات دست آموز در جهت کاهش شیوع بیماری در این جمعیت‌ها و بنابراین به دنبال آن تماس انســان‌ها، موفقیت آمیز بوده است. کنترل جوندگان نیز در حذف لپتوسپیراها در جوامع موثر می باشد.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک خانم ۱۸ ســاله از درد زانو که ۲ هفته قبل شروع شده بود شکایت داشــت. وی عنوان نمود که سه ماه پیش درست بعد از تعطیــلات در ایالات کانکتیکات، یــک ناحیه حلقوی قرمز به قطر ۱۰ ســانتی متر بر روی قســمت تحتانی پایش ظاهر گردیده اســت. در طی ۲ هفته بعد ناحیه بزرگ گردید و حاشیه آن به شــکل خیلی واضحی مشخص شــد اما راش به تدریج ناپدید گردید. چند روز بعد از محو شــدن راش او حمله سردرد، ناتوانــی در تمرکز و تهوع را تجربه نمــود. این علائم نیز به تدریــج محو گردیدند. درد زانو تقریبــا ۱ ماه بعد از این علائم ناپدید شــد. در آزمایش درد زانو، درد و نرمی خفیفی در زانو به دســت آمد. مقدار کمی از مایع سروز از مفصل آسپیره گردید و در آن افزایش شــمار گلبول‌های سفید به چشم خورد، در سرم بیمار، آنتی‌بادی‌هایی بر علیه *بورلیا بورگدورفری* وجود داشــت (تیترهــای ۱:۳۲ و ۱:۱۰۲۴ به ترتیب برای IgM و IgG) که تشخیص بالینی آرتریت لایم را تایید نمود.

۱. تظاهرات اولیه و تاخیری بیماری لایم کدامند؟
۲. جهت تشــخیص بیماری لایم، محدودیت‌های تست‌های تشخیصی میکروسکوپی، کشت و سرولوژی کدامند؟ چگونه می‌توان این‌ها را با تســت‌های تشــخیصی مربوط به سایر تب‌های راجعه مقایسه نمود؟
۳. دو مورد از هر یک از تست‌های غیر ترپونمایی و تست‌های ترپونمایی مربوط به ســیفلیس را نام ببرید؟ نتیجه واکنش با این تست‌ها در طی مراحل اول، دوم و تاخیری سیفلیس چگونه می‌باشد؟
۴. مخازن و ناقلین ســیفلیس، تب راجعه اپیدمیک و اندمیک، بیماری لایم و لپتوسپیروز کدامند؟
۵. تســت‌های تشــخیصی را که می‌توان جهت تشــخیص لپتوسپیروز استفاده نمود، نام ببرید؟

پاسخ‌ها

۱. شروع مراحل اولیه بیماری لایم به وسیله ماکول کوچک (معمولاً در محل گزش کنـه) که در طی چند هفته بزرگ می‌گردد، مشخص می‌شـود. زخم دارای حاشیه‌ای پهن با محوشـدگی مرکزی است اگرچه اریتما، تشکیل وزیکول یا نکروز نیز ممکن است رخ دهد. این راش (اریتمای مهاجر) [مهاجر به این دلیل گفته می‌شـود که چون ممکن اسـت زخم‌های دیگر نیز بوجود آیند] همراه با بی‌حالی، خستگی، سـردرد، تب، لرز، دردهای عضلانی اسـتخوانی، میالژی و لنفادنوپاتی می‌باشد. این علائم و نشانه‌ها در بیماران درمان نشده پیشرفت نمایند و منجر به اختلال قلبی (مانند ایست قلبی، میوپری کاردیت، نقص قلبی احتقانی) و علائم عصبی (مانند فلجی صورت، مننژیت، آنسـفالیت) گردند. تظاهرات تأخیری بیماری لایم به صورت آرتریت دوره‌ای درگیرکننده یک یا چند مفصل ظاهر می‌شود.

۲. تأیید آزمایشـگاهی تشـخیص بالینی لایم مشکل است. ارگانیسـم‌های نسـبتاً اندکی در خـون و بافت‌های آلوده بیماران وجود دارند، بنابراین میکروسکوپی ارزش کاربردی ندارد. کشت *بورلیا بورگدرفری* نیز با موفقیت‌های محدودی روبرو بوده اسـت. کشـت نیاز به اسـتفاده از محیط‌های اختصاصی شـده دارد و تنها در طی مرحلـه اول اریتمای مهاجر حساس اسـت، با این وجود، این زخم پاتوگونومیک بوده، بنابراین تأیید آزمایشـگاهی ضرورتی ندارد. مشـکل تشـخیص بالینی هنگامی است که بیمار با آرتریت مراجعه می‌نماید و سابقه‌ای از تظاهرات اولیه بیماری لایم ندارد. در این مرحله، کشـت‌ها به طور ثابت منفی هستند. تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک نیز غیرحسـاس می‌باشند. تست‌های سـرولوژی در بیماران دارای تظاهرات بالینی اولیه بیماری، اگر بیماران یـک دوره درمانی ضدمیکروبی دریافت نکرده باشـد، معمولاً به طور قوی مثبت هسـتند. بـا این وجود، سـرولوژی در مراحل اولیه بیماری کمتر قابل اعتماد است. واکنش‌های متقاطع می‌توانـد رخ دهد، اما این مهم عمدتاً در بیماران مبتلا به دیگر بیماری‌های اسـپیروکتی از قبیل سـیفلیس اتفاق می‌افتد. مشـاهده بورلیاها در خون بیمار عمدتاً تشخیص آزمایشـگاهی تب مراجعه را تأیید می‌کند. کشت و سرولوژی برای این باکتری‌ها مفید نیستند.

۳. تشخیص آزمایشگاهی سـیفلیس عمدتاً با استفاده از تست سـرولوژی غیر ترپونمایی غربالگری حسـاس و تأیید به وسیله تسـت ترپونمایی اختصاصی‌تر انجام می‌شود. تست VDRL و تست RPR مثال‌هایی از تست‌های غیرترپونمایی هسـتند و تست FTA-ABS و تسـت TP-PA مثال‌هایی از تسـت‌های ترپونمایی اختصاصی هسـتند. تسـت‌های غیـر ترپونمایی برای بیماران دارای سـیفلیس اولیه دارای حساسیت ۷۵ تا ۸۵ درصد و برای بیماران مبتلا به سیفلیس ثانویه و نهفته تقریباً ۱۰۰ درصد می‌باشـند. حساسیت این تسـت‌ها برای بیماران دارای تظاهرات سـیفلیس تأخیری کمتر (تقریباً ۷۰ درصد) اسـت. تست‌های ترپونمایی برای سیفلیس اولیه حساسـیتی در حدود ۸۵ درصد و برای تمام دیگر مراحل از جمله سـیفلیس تأخیری تقریباً ۱۰۰ درصد، دارند.

۴. مخزن سیفلیس، انسان‌ها هسـتند. انتقال از طریق تماس جنسی یا مادرزادی صورت می‌گیرد. درحال حاضر، تماس با خون آلوده یک منبع غیرشایع است. تب راجعه اندمیک یک بیماری زئونوتیک اسـت که جوندگان، پستانداران کوچک، کنه‌هـای نرم مخازن اصلی می‌باشـند. ناقلین این بیماری کنه‌های آلوده هستند. مخزن تب راجعه اپیدمیک یا منتقل شـونده از طریق شپش انسـان‌ها می‌باشند و گسترش فرد به فرد از طریق شـپش‌های آلوده رخ می‌دهد. مخازن اولیه بیماری لایم در ایالات متحده موش پا سـفید و گوزن دم سفید می‌باشد. کنه‌های سـخت ناقلین می‌باشند. میزبانان مخزن بـرای لپتوسـپیراها جوندگان و دیگر پسـتانداران کوچک هسـتند. بیماری به انسان‌ها به وسیله تماس با آب آلوده با ادرار یا تماس شـغلی با حیوانات آلوده، گسـترش می‌یابد.

۵. تشخیص لپتوسپیروز مشکل است. لپتوسپیراها بسیار نازک بوده و قابل مشاهده با میکروسکوپ زمینه روشن نمی‌باشند. میکروسکوپ زمینه تاریک (دارک فیلد) جهت بررسی خون فرد آلوده می‌تواند استفاده شود، با این وجود، این تست نسبتاً غیرحسـاس بوده و آرتیفکت‌های موجود در خون منجر به اشتباهات تشـخیصی می‌شوند. به این دلیل، میکروسکوپی توصیه نمی‌شـود. اگر محیط‌های کشت اختصاصی شده و انکوباسیون طولانی مدت (تا ۴ ماه) انجام شود، لپتوسپیراها را می‌توان از خون، CSF، یا ادرار کشـت داده شـده، جدا نمود. از آنجائیکه این روش‌ها برای تسـت‌های تشخیصی روتین عملی نیسـت، سرولوژی تسـت تشخیصی انتخابی اسـت. روش مرجع MAT اسـت. با این وجود، این روش نیاز به اسـتفاده از لپتوسپیراهای زنده می‌باشد. بنابراین این روش محدود به آزمایشـگاه‌های مرجع اسـت. تست‌های آگلوتیناسیون و ELISA جایگزین به طور وسیع در دسترس می‌باشند، اما کمتر حساس و اختصاصی‌اند.

فصل

۳۰ مایکوپلاسما

دختری ۱۳ ساله با سابقه ۵ روز تب و سرفه فاقد ترشح به بیمارستان مراجعه کرده است. او به عنوان یک بیمار سرپایی ۳ روز با سفالوسپورین درمان شده است و علائم از بین نرفته‌اند. در طی مراجعه آزمایش ریه رال‌های خشک دوطرفه را نشان داد. اینفیلتراسیون لپ تحتانی سمت راست را نشان داد. رنگ‌آمیزی‌های باکتریایی و کشت‌ها و رادیوگرافی ریه منفی بودند، اما تست واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)برای مایکوپلاسما پنومونیه مثبت بود.

۱. کدام ساختار سلولی در مایکوپلاسما منحصر بفرد است؟ تاثیر آن بر روی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها چگونه است؟
۲. کدام عفونت‌ها به مایکوپلاسما پنومونیه، و مایکوپلاسما جنیتالیوم نسبت داده می‌شوند؟
۳. کدام تست حساس‌ترین روش جهت تشخیص مایکوپلاسما پنومونیه است؟

پاسخ‌ها

۱. مایکوپلاسماها فاقد دیواره سلولی هستند و غشاء سلولی آنها حاوی استرول است. عدم وجود دیواره سلولی باعث مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌هایی که در سنتز دیواده سلولی تداخل ایجاد می‌کنند (مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها، ونکومایسین)، می‌گردد.
۲. *مایکوپلاسما پنومونیه* باعث ایجاد عفونت‌های تنفسی (تراکئوبرونشیت، گلودرد، پنومونی) می‌شود، *مایکوپلاسما جنیتالیوم* سبب اورتریت و بیماری التهابی لگن می‌گردد، *مایکوپلاسما هومینیس* عامل عفونت‌های مجرای تنفسی و مجرای ادراری و همچنین عفونت‌های سیستمیک در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی می‌باشد.
۳. تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های ناشی از *مایکوپلاسما پنومونیه* پیچیده است، چون کشت در اغلب آزمایشگاهها انجام نمی‌شود. روش میکروسکوپی جهت تشخیص هیچ ارزشی ندارد و تست سرولوژی غیرحساس است. بهترین روش تشخیصی، واکنش زنجیره پلی‌مراز برای اهداف اختصاصی گونه می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

مایکوپلاسما پنومونیه

کلمات کلیدی

فاقد دیواره سلولی، انتقال شخص به شخص، تراکئوبرونشیت.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوچکترین باکتری دارای زندگی آزاد است، توانایی عبور از فیلترهای با سوراخ ۰/۴۵ میکرومتر را دارد.
- به دلیل عدم وجود دیواره سلولی در آنها، و داشتن غشاء سلولی دارای استرول‌ها در بین باکتری‌ها منحصر به فرد هستند.
- رشد آهسته (زمان تکثیر ۶ ساعت)، هوازی اجباری.
- پروتئین چسبنده P1 به پایه مژه‌ها روی سلول‌های اپی‌تلیال متصل می‌شود که سرانجام منجر به از دست دادن سلول‌های اپی‌تلیال مژه‌دار می‌شود.
- مهاجرت سلول‌های التهابی و آزاد شدن سایتوکین‌ها را تحریک می‌کند.

اپیدمیولوژی

- بیماری جهانی با شیوع غیر فصلی (برخلاف بیماری ایجادشونده توسط اغلب پاتوژن‌های تنفسی) است.
- عمدتاً بچه‌های بین ۵ و ۱۵ سال را مبتلا می‌کند، اما همه افراد به بیماری حساس هستند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

- انتقال به وسیله تنفس قطرات آئروسل‌شده رخ می‌دهد.

بیماری‌ها

- پاتوژن انسانی مطلق است.
- برای بیماری به جدول ۱-۳۰ مراجعه کنید.

تشخیص

- به جدول ۲-۳۰ مراجعه کنید.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داروی انتخابی اریترومایسین، داکسی‌سایکلین یا فلوروکینولون‌های جدیدتر است.
- ایمنی نسبت به عفونت مجدد برای تمام عمر نبوده و واکسن‌ها غیر مؤثر بوده‌اند.

راسته مایکوپلاسماتال به چهار جنس تقسیم می‌شوند: *اپی‌ریتروزون* (*Eperythrozoon*)، *هموبارتونلا* (*Haemobartonella*)، *مایکوپلاسما* (*Mycoplasma*)، *اوره آپلاسما* (*Ureaplasma*). با اهمیت‌ترین جنس از لحاظ بالینی، مایکوپلاسما (۱۲۷ گونه) است و مهمترین گونه *مایکوپلاسما* پنومونیه می‌باشد (پس از محققی که این ارگانیسم را برای اولین بار جدا کرده بود، عامل ایتون (Eaton agent) نیز نامیده شد). مایکوپلاسما پنومونیه عامل بیماری‌های مجرای تنفسی از جمله تراکئوبرونشیت و پنومونی می‌باشد. سایر پاتوژن‌هایی که به طور شایع جدا می‌شوند شامل مایکوپلاسما هومینیس (Mycoplasma hominis)، مایکوپلاسما جنیتالیوم (Mycoplasma genitalium) می‌باشند (جدول ۱-۳۰).

فیزیولوژی و ساختار

ارگانیسم‌های *مایکوپلاسما*، کوچکترین باکتری‌ها با زندگی آزاد (Free-living Bacteria) می‌باشند. این ارگانیسم‌ها به دلیل فقدان دیواره سلولی (Cell Wall) و وجود استرول‌ها (Sterols) در غشاء سلولی خود در میان باکتری‌ها منحصر به فرد هستند. در مقابل، سایر باکتری‌های فاقد دیواره سلولی (که L فرم‌ها (L forms) نامیده می‌شوند) در غشاء سلولی خود استرول نداشته و تحت شرایط مناسب رشد، قادرند دیواره سلولی خود را بسازند. فقدان دیواره سلولی در مایکوپلاسماها سبب مقاومت این ارگانیسم‌ها به پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، ونکومایسین و سایر آنتی بیوتیک‌هایی که با سنتز دیواره سلول تداخل می‌کنند، می‌شود.

مایکوپلاسماها به شکل‌های پلی مورفیک مختلف از اشکال کوکوئیدی (Coccoid) با قطر ۰/۲ تا ۰/۳ میکرومتر تا اشکال میله‌ای با عرض ۰/۱ تا ۰/۲ میکرومتر و طول ۱ تا ۲ میکرومتر است. بسیاری از آن‌ها قادرند از فیلترهای ۰/۴۵ میکرومتری که برای حذف باکتری‌ها از محلول‌ها به کار می‌روند، عبور کنند، به این دلایل مایکوپلاسماها در ابتدا به عنوان ویروس‌ها در نظر گرفته می‌شدند. اما این ارگانیسم‌ها با تقسیم دوتایی (Binary Fission) تکثیر می‌یابند (مشخصه تمام باکتری‌ها) روی محیط‌های مصنوعی فاقد سلول (Artificial Cell-free Media) رشد می‌کنند و دارای هر دو ریبونوکلئیک اسید (RNA) و داکسی ریبونوکلئیک اسید

جدول ۱-۳۰. مایکوپلاسماتاسیه‌های مهم

ارگانیسم	مکان	بیماری انسانی
مایکوپلاسما پنومونیه	مجرای تنفسی	تراکئوبرونشیت، فارنژیت، پنومونی، گرفتاری‌های ثانویه (عصبی، پریکاردیت، آنمی همولیتیک، آرتریت، زخم‌های جلدی مخاطی).
مایکوپلاسما جنیتالیوم	مجرای ادراری تناسلی	اورتریت غیر گونوکوکی، بیماری التهابی لگن.
مایکوپلاسما هومینیس	مجرای تنفسی، مجرای ادراری تناسلی	پیلونفریت، تب پس از زایمان، بیماری سیستمیک در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی.

(DNA) می‌باشند. مایکوپلاسماها بی‌هوازی اختیاری بوده (به استثناء مایکوپلاسما پنومونیه (*M. pneumoniae*) که هوازی مطلق (Strict Aerobe) است) و به استرول‌هایی که از محیط خارج با اضافه کردن سرم حیوانی به محیط رشد فراهم می‌شود، نیاز دارند. مایکوپلاسماها به کندی رشد کرده، زمان تکثیر آنها ۱ تا ۱۶ ساعت است و بیشتر کلونی‌های کوچک تشکیل می‌دهند که بدون انکوباسیون طولانی به سختی قابل شناسایی می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

مایکوپلاسما پنومونیه یک پاتوژن خارج سلولی (Extracellular Pathogen) بوده که به وسیله فاکتورهای ساختار اتصالی اختصاصی که در یک انتهای سلول تشکیل می‌شود به اپی تلیوم تنفسی می‌چسبد. این ساختار کمپلکسی از پروتئین‌های چسبنده بوده که مهمترین آن‌ها ادهسین P1 (P1 adhesin) می‌باشد. ادهسین‌ها به طور اختصاصی با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی سیاله شده (Sialated Glycoprotein Receptors) در پایه مژک‌ها روی سطح سلول اپی‌تلیال (و روی سطح اریتروسیت‌ها) تداخل می‌نمایند. متعاقب تخریب اولیه مژک‌ها و سپس سلول‌های اپی‌تلیال مژک‌دار، عمل زنش مژک‌ها متوقف می‌شود. فقدان چنین سلول‌هایی در پاک سازی طبیعی مسیرهای تنفسی فوقانی اختلال ایجاد کرده و اجازه می‌دهد که باکتری‌ها به مجرای تنفسی تحتانی گسترش پیدا کنند. این فرایند عامل ایجاد سرفه‌های مزمن در بیماران مبتلا به بیماری علامت‌دار می‌باشد. مایکوپلاسما پنومونیه به عنوان یک سوپر آنتی‌ژن (Superantigen) عمل می‌کند، سلول‌های التهابی را تحریک کرده تا به مکان عفونت مهاجرت کرده و در آن محل سایتوکاین‌ها یعنی در ابتدا فاکتور آلفا نکروز دهنده تومور (TNF-α) و اینترکولین یک IL-1 و سپس IL-6 را رها کنند. این فرایند سبب پاکسازی باکتری‌ها و همچنین بهبودی بیماری می‌شود.

تعدادی از گونه‌های *مایکوپلاسما* قادرند به سرعت بیان لیپوپروتئین‌های سطحی را تغییر دهند که اعتقاد بر این است این عمل برای فرار از پاسخ ایمنی میزبان و ایجاد عفونت‌های مزمن یا پایدار، مهم می‌باشد.

اپیدمیولوژی

مایکوپلاسما پنومونیه یک پاتوژن انسانی مطلق (Strict Human Pathogen) می‌باشد. بیماری تنفسی (از جمله پنومونی، تراکئوبرونشیت) ایجادشونده توسط *مایکوپلاسما پنومونیه* در سراسر جهان، در تمام مدت سال و بدون افزایش بروز مرتبط با فعالیت فصلی، رخ می‌دهد. بیماری اپیدمیک هر ۴ تا ۸ سال اتفاق می‌افتد. بیماری در بچه‌های سن مدرسه و بالغین جوان (سنین ۵ تا ۱۵ سال) شایع‌تر می‌باشد، اگرچه تمام گروههای سنی حساس هستند.

تخمین زده شده که سالانه ۲ میلیون مورد از پنومونی *مایکوپلاسما* پنومونیه و ۱۰۰۰۰۰ مورد بستری شدن در بیمارستان مرتبط با پنومونی در ایالات متحده آمریکا رخ می‌دهد. با این وجود، موارد بیماری *مایکوپلاسما پنومونیه* معمولا گزارش نمی‌شود و تست‌های تشخیصی قابل اعتماد به آسانی در دسترس نمی‌باشند، از اینرو بروز واقعی بیماری ناشناخته است.

مایکوپلاسما پنومونیه درون بینی، گلو، نای و راه‌های هوایی تحتانی افراد آلوده کلونیزه می‌شود و از طریق قطرات تنفسی بزرگ در طی سرفه کردن پخش می‌شود. عفونت معمولا میان هم کلاسی‌ها، اعضاء خانواده یا دیگر تماس‌های نزدیک گسترش می‌یابد. میزان حمله بیماری در کودکان، بالاتر از بالغین (میانگین کلی در حدود ۶۰ درصد است) می‌باشد، احتمالا به این دلیل است که اکثر بزرگسالان به خاطر آلودگی قبلی نسبت به این بیماری تا حدودی مصون می باشند. دوره انکوباسیون و زمان آلوده کنندگی طولانی است، از اینرو، بیماری می‌تواند برای ماه‌ها باقی بماند. *مایکوپلاسما پنومونیه* جزء فلور نرمال مخاط انسان‌ها نیست، با این وجود، ناقل بودن طولانی‌مدت پس از بیماری علامت‌دار می‌تواند اتفاق بیافتد.

کلونیزاسیون مجرای ادراری تناسلی با مایکوپلاسما هومینیس و مایکوپلاسما جنیتالیوم شایع است و پس از بلوغ با توجه به فعالیت جنسی افزایش می‌یابد. در حدود ۱۵ درصد مردان و زنان فعال از نظر جنسی با مایکوپلاسما هومینیس، و میزان بالاتری با مایکوپلاسما جنیتالیوم کلونیزه هستند. پیدایش حالت ناقلیت در بالغینی که از نظر جنسی غیر فعال هستند، بیشتر از کودکان نابالغ نمی‌باشد.

بیماری‌های بالینی

تماس با *مایکوپلاسما پنومونیه* معمولا منجر به ایجاد ناقلیت بدون علامت (Asymptomatic Carriage) می‌گردد. شایع‌ترین تظاهر بالینی عفونت مایکوپلاسما پنومونیه، تراکئوبرونشیت (Tracheobronchitis) می‌باشد. تب پایین، بی قراری، بی حالی، سردرد و سرفه خشک و بدون خلط، ۲ تا ۳ هفته پس از تماس، ایجاد می‌شوند. همچنین فارنژیت حاد (Acute Pharyngitis) ممکن است وجود داشته باشد. علائم به تدریج پس از چند روز وخیم شده و می‌توانند به مدت ۲ هفته یا بیشتر باقی بمانند. راه‌های برونش عمدتا با لنفوسیت‌ها و پلاسما سل‌ها اینفیلتره می‌شوند. همچنین پنومونی (تحت عنوان پنومونی آتیپیک اولیه (Atypical Pneumonia) یا پنومونی متحرک (Walking Pneumonia) نامیده می‌شود) با برونکوپنومونی لکه‌ای که در رادیوگراف‌های قفسه سینه دیده شده و نوعا قابل استنادتر از یافته‌های فیزیکی است، می‌تواند ایجاد شود. علائم میالژی و دستگاه معدی روده‌ای شایع نمی‌باشند. عوارض ثانویه شامل ناهنجاری‌های عصبی (از جمله مننگوآنسفالیت، فلجی و التهاب نخاع)، پریکاردیت، آنمی همولیتیک، آرتریت و ضایعات جلدی مخاطی، هستند (مورد بالینی ۱-۳۰).

به دلیل اینکه مجرای ادراری تناسلی با گونه‌های دیگر *مایکوپلاسما* کلونیزه می‌شود، تعیین نقش این ارگانیسم‌ها در ایجاد بیماری در بیماران منفرد، مشکل است. اما، این مورد قبول عمومی واقع شده است که *مایکوپلاسما جنیتالیوم* سبب اورتریت غیر گونوکوکی (Nongonococcal Urethritis [NGU]) و بیماری التهابی لگن می‌شود، و *مایکوپلاسما هومینیس* سبب پیلونفریت، تب‌های بعد از زایمان و عفونت‌های سیستمیک در بیماران با نقص ایمنی می‌گردد. شواهد نشان دهنده دخالت این ارگانیسم‌ها در ایجاد این بیماری‌ها بر پایه جدا کردن باکتری‌ها از نمونه‌های بیماران آلوده، پاسخ سرولوژیک میزبان به ارگانیسم، بهبود بالینی پس از درمان با آنتی بیوتیک‌های اختصاصی، نشان دادن بیماری در مدل‌های حیوانی، و مجموعه‌ای از این یافته‌ها، می‌باشد.

مورد بالینی ۱-۳۰. پنومونی کشنده مایکوپلاسما پنومونیه در یک فرد بالغ جوان

گروه تحقیقاتی Caxboeck و همکاران، یک نمونه غیرمعمول از پنومونی کشنده مایکوپلاسما پنومونیه در خانم ۱۸ ساله‌ای که قبلا سالم بوده، را شرح می‌دهند. قبل از اینکه او به بیمارستان مراجعه کند، او به خاطر شکایت تنفسی و رادیوگرافی از قفسه سینه با نشانه‌هایی از پنومونی، به پزشکی مراجعه می‌کند. آنتی بیوتیک فلوروکینولون برای او تجویز می‌شود ولی او پاسخی به این آنتی بیوتیک نمی‌دهد. تا اینکه او با علائمی از تب ۴۰ درجه سانتی‌گراد و سرفه به بیمارستان اعزام می‌شود. درمان او به ماکرولید و سفالوسپورین تغییر کرد. اما وضعیت او با علائمی از نارسائی کبد، اینفیلتراسیون ریه و تظاهرات ریوی دو طرفه وخیم‌تر شد. علی رغم درمان شدید آنتی بیوتیکی و حمایت تنفسی، بیماری او به سوی پنومونی هموراژیک با نارسایی چندین عضو پیشرفت کرد و او بعد از ۳۵ روز در بیمارستان در گذشت. تشخیص *مایکوپلاسما پنومونیه* بر پایه تست‌های سرولوژیکی مثبت و فقدان پاتوژن‌های تنفسی دیگر توسط تست‌های میکروسکوپی، کشت و تشخیص آنتی‌ژن می‌باشد. اگر چه تشخیص توسط واکنش زنجیره پلی‌مراز و کشت بیشتر تایید می‌شود. این نمونه حساسیت افراد بالغ و غیر شایع بودن این باکتری و همچنین عوارض شدید این باکتری در افراد حساس را شرح می‌دهد. همچنین باید توجه داشت که این بیمار احتمالاً دارای یک نقص ایمنی ناشناخته است که سبب افزایش حساسیت او به این پاتوژن شده است.

تشخیص آزمایشگاهی

یافته‌های میکروسکوپی ارزش تشخیصی ندارند زیرا مایکوپلاسماها به دلیل نداشتن دیواره سلولی به طور ضعیف رنگ‌آمیزی می‌شوند (جدول ۲-۳۰). همینطور، تست‌های آنتی‌ژنی دارای حساسیت و اختصاصیت پایینی بوده و توصیه نمی‌گردند. حساس‌ترین تست‌های تشخیصی تست‌های تکثیری PCR هستند که برای اهداف ژن اختصاصی گونه طراحی شده‌اند، اگرچه اختصاصیت آنها برای مایکوپلاسماهای بیماریزا هنوز ثابت نشده است. *مایکوپلاسما پنومونیه* می‌تواند در کشت از شستشوی گلو، شستشوی برونش و خلط تولیدشده جدا شود، با این وجود ارگانیسم‌ها به آهستگی رشد کرده (زمان تکثیر، ۶ ساعت) و نیاز به محیط‌های اختصاصی غنی‌شده با سرم (استرول‌ها را فراهم می‌کند)، عصاره مخمر (برای پیش‌سازهای اسیدنوکلئیک)، گلوکز و اندیکاتور pH و

جدول ۲-۳۰. تست‌های تشخیصی برای عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه

تست	ارزیابی
میکروسکوپی	این تست مفید نیست چون ارگانیسم‌ها دیواره سلولی ندارند و با معرف‌های معمول رنگ نمی‌شوند.
کشت	تست زمانبر است (قبل از ۲ تا ۶ هفته مثبت نمی‌شود) و غیر حساس است و در اکثر آزمایشگاه‌ها در دسترس نمی‌باشد.
تشخیص مولکولی	آزمایش‌های تکثیر بر پایه واکنش زنجیره پلی مراز انجام می‌شوند و حساسیت عالی دارند، اختصاصیت آن هنوز ثابت نشده است.
سرولوژی	
تثبیت کمپلمان	تیترهای آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن گلیکولیپیدی که در هفته ۴ به حداکثر می‌رسد و برای ۶ تا ۱۲ ماه پایدار می‌ماند، حساسیت و اختصاصیت کمی دارد، امروزه به ندرت استفاده می‌شود.
آنزیم ایمونواسی‌ها	چندین تست با حساسیت و اختصاصیت متفاوت در دسترس است. آزمون‌های طراحی شده علیه پروتئین اتصالی P1 ممکن است اختصاصی‌ترین باشند.
آگلوتینین سرد	حساسیت و اختصاصیت آن ضعیف است، با سایر پاتوژن‌های دستگاه تنفسی (نظیر ویروس اپشتین بار، سایتومگالوویروس و آدنوویروس) واکنش متقاطع نشان می‌دهد، تست معمولا استفاده می‌شود ولی توصیه نمی‌شود.

پنی‌سیلین (برای مهار سایر باکتری‌ها) هستند، دارد. اگرچه نتیجه کشت مثبت دلیل قطعی وجود بیماری است ولی این روش نسبتاً غیر حساس (Insensitive) است. تست‌های سرولوژی برای *مایکوپلاسما پنومونیه* در دسترس می‌باشند. تعدادی آنزیم ایمونواسی‌ها برای تشخیص آنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبولین M (IgM) و IgG در دسترس می‌باشند. به طور کلی این تست‌ها نسبت به تست‌های تثبیت کمپلمان و کشت از حساسیت بیشتری برخوردار هستند. عیب این تست‌ها این است که برای نشان دادن افزایش سطوح آنتی‌بادی‌ها، سرم باید در مرحله اولیه بیماری و مجدداً پس از ۳ تا ۴ هفته از بیماری گرفته شوند. به طور تاریخی، اندازه‌گیری واکنش‌های غیر اختصاصی علیه گلیکولیپیدهای غشاء خارجی *مایکوپلاسما پنومونیه* بواسطه تولید آگلوتینین‌های سرد (Cold Agglutinins) امکان‌پذیر بود (مثلا آنتی‌بادی‌های IgM که به آنتی‌ژن‌ها روی سطح گلبول‌های قرمز انسان در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد متصل می‌شوند). این تست غیر حساس و غیر اختصاصی است، بنابراین نباید انجام شود. *مایکوپلاسما هومینیس* بی‌هوازی اختیاری بوده که در طی ۱ تا ۴ روز رشد می‌کند. کلونی‌ها بزرگ و دارای ظاهر تیپیک تخم مرغ نیمرو (Fried-egg Appearance) می‌باشند. برای افتراق مایکوپلاسما هومینیس از سایر مایکوپلاسماهای تناسلی، از مهار رشد آن‌ها با آنتی سرم‌های اختصاصی استفاده می‌شود.

مایکوپلاسما جنیتالیوم در کشت بسیار آهسته رشد می‌کند بنابراین تست تشخیصی انتخابی تکثیر اسید نوکلئیک می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

ماکرولیدها (مثلاً اریترومایسین)، تتراسایکلین‌ها (به ویژه داکسی سایکلین) و فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های *مایکوپلاسما پنومونیه* موثر می‌باشند، اگرچه تتراسایکلین‌ها و فلوروکینولون‌ها برای استفاده در بالغین اختصاص داده می‌شوند. آزیترومایسین بطور وسیع در درمان عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه استفاده می‌شود، اگرچه مقاومت در برخی مناطق شایع است (مثلاً در آسیا بیش از ۹۰ درصد است). مایکوپلاسما جنیتالیوم به طور معمول به ماکرولیدها (مثلاً آزیترومایسین) و فلوروکینولون‌ها مقاوم است، بنابراین درمان بسیاری از عفونت‌ها مشکل می‌باشد. مایکوپلاسما هومینیس به ماکرولیدها و گاهی به تتراسایکلین‌ها مقاوم می‌باشد. برای درمان عفونت‌های ایجاد شده با این سویه‌های مقاوم از کلیندامایسین (Clindamycin) استفاده می‌شود.

پیشگیری از ابتلا به بیماری *مایکوپلاسما* مشکل است. عفونت‌های *مایکوپلاسما پنومونیه* به وسیله تماس نزدیک منتشر می‌شوند، از اینرو جداسازی افراد آلوده از نظر تئوری می‌تواند خطر ابتلاء به عفونت را کاهش دهد. با این وجود،

جداسازی این افراد غیر عملی است، زیرا بیماران حتی هنگامی که آنتی‌بیوتیک‌های مناسب دریافت می‌کنند، برای مدت طولانی عفونی می‌باشند. همچنین ثابت شده است که واکسن‌های غیر فعال شده و واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته، اثر چندانی ندارند. ایمنی محافظت کننده که در نتیجه عفونت ایجاد می‌شود، اندک است. عفونت‌های ایجاد شده به وسیله *مایکوپلاسما هومینیس* (*M. hominis*) و *مایکوپلاسما جنیتالیوم* (*M. genitalium*) از طریق تماس جنسی (Sexual Contact) منتقل می‌شوند. از اینرو این بیماری‌ها را می‌توان به وسیله جلوگیری از فعالیت جنسی غیر مصون، پیشگیری نمود.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

در یک دانشجوی ۲۱ ساله بی حالی افزایش یافته، سردرد، سرفه و تب با درجه پایین، لرز و تعریق شبانه ایجاد شد. زمانی که وی در مرکز مراقبت دانشجویان معاینه شد، دارای سرفه بدون خلط و تنفس کوتاه بود. میزان نبض ۹۵ ضربه در دقیقه و میزان تنفس، ۲۸ تنفس در دقیقه بود. فارنکس او اریتماتوز بوده و صدای خس خس منتشر ولی بدون قوام و سفتی وجود داشت. در رادیوگرافی قفسه سینه، اینفیلتراسیون‌های لکه‌ای را نشان داد. در رنگ آمیزی گرم خلط، گلبول‌های سفید خون فراوانی دیده شد، ولی ارگانیسمی وجود نداشت. تیتر آنتی‌بادی برای تست تثبیت کمپلمان مایکوپلاسمایی روی نمونه‌ای که در ابتدای بستری شدن بیمار گرفته شد، ۱:۸ بود، تیتر برای نمونه‌ای که یک هفته بعد گرفته شد، ۱:۳۲ بود. بیمار با اریترومایسین درمان شده و بیماری او به آهستگی در طی دو هفته بعد به درمان پاسخ داد.

۱. اگر کشت انجام شود، بهترین نمونه برای این منظور چیست؟ نتایج چه وقت در دسترس خواهند بود؟ حساسیت و ویژگی کشت در بیمار آلوده با مایکوپلاسما پنومونیه چگونه می‌باشد؟

۲. اپیدمیولوژی عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه را شرح دهید. چه ابعادی از بیماری مربوط به موارد ذکر شده نمایانگر عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه است؟

پاسخ‌ها

۱. این بیمار مبتلا به پنومونی آتیپیک ایجاد شده توسط *مایکوپلاسما پنومونیه* است. ارگانیسم می‌تواند از شستشوی گلو، شستشوی نای، خلط حاصل از تحریک، کشت داده شود. به دلیل اینکه بیماران معمولاً سرفه خلط دار (مانند این بیمار) ندارند، امکان جمع‌آوری خلط تحریک شده وجود ندارد، شستشوی گلو یک نمونه غیرتهاجمی و حساس خواهد بود. کشت حساسیت تقریباً اندکی دارد و نیازمند انکوباسیون بیش از ۶ هفته می‌باشد. به این دلیل، آزمایشگاه‌های محدودی این روش را انجام می‌دهند. سرولوژی (در این مورد نیز استفاده شد)، رایج‌ترین روش تشخیصی بوده اما همچنین غیرحساس است. امروزه آزمون تشخیصی انتخابی، تکثیر اسید نوکلئیک مبتنی بر PCR می‌باشد، هر چند در حال حاضر آزمون‌های PCR، بطور وسیع در دسترس نمی‌باشند.

۲. پنومونی ایجاد شده توسط *مایکوپلاسما پنومونیه* در طول سال رخ می‌دهد. اگرچه در کودکان سنین مدرسه و بالغین جوان شایعتر می‌باشد، امّا می‌تواند در تمام سنین اتفاق بیافتد. عفونت بوسیله انتقال شخص به شخص و از طریق ترشحات تنفسی آلوده رخ می‌دهد. سن این بیمار و تظاهرات بالینی، مشخص کننده عفونت *مایکوپلاسما پنومونیه* است.

فصل

۳۱ ریکتزیا، ارلیشیا و باکتری‌های وابسته

یک مرد ۲۴ ساله که در شمال کالیفرنیا زندگی می‌کند به دلیل تب آرترالژی، میالژی و بی قراری به بخش اورژانس عمومی مراجعه کرده است او تا ۴ روز قبل از پذیرش حال خوبی نداشت، تا این که تب ۴۰ درجه سانتی‌گراد، سردرد شـدید و درد عضلانی در او ظاهر شد. معاینات فیزیکی، وضعیت بیمار را بحرانی نشان داد که دمای بدن ۳۹/۷ درجه سـانتی‌گراد، نبض ۱۱۰ ضربه در دقیقه، میزان تنفس ۲۸ تنفس در دقیقه، فشار خون ۱۰۰/۶۰ میلی متر جیوه بود و راش‌ها در اندام‌های انتهایی مانند کف دست، کف پا دیده شدند. بیمار مورد نظر ۱۰ روز قبل از هجوم علایم بیماری، به میزان زیادی مورد گزش کنه‌ها قرار گرفته بود. تب لکه دار کوه‌های راکی در تشـخیص بررسی شد و تست‌های سرولوژی برای گونه‌های ریکتزیا تشخیص را تایید کردند.

۱. از چه آنتی بیوتیکی برای درمان می‌توان استفاده کرد؟ کدام آنتی بیوتیک نباید استفاده شود؟

۲. کدام ریکتزیاها در ارتباط با ناقلین زیر می‌باشـند: کنه، شپش، مایت، کک؟

۳. چـرا اسـتفاده از رنـگ آمیـزی گرم در تشـخیص عفونت‌های ریکتزیایی مناسب نیست؟

۴. ارلیشـیا و آناپلاسـما از نظر تاریخی مرتبط با ریکتزیا بوده‌اند. بیماری بالینی ناشـی از ارلیشـیا چافنسیس و آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم را با هم مقایسه کنید.

۵. کدام بیماری‌های بالینی توسـط کوکسیلا بورنتی ایجاد می‌شوند؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌هـای ریکتزیایـی بـا تتراسـایکلین‌ها (مانند داکسی‌سـایکلین) یـا فلوروکینولون‌هـا (مانـند سیپروفلوکساسین) درمان می‌شوند. اگرچه کلرامفنیکل در شـرایط in vitro فعال است، اما شـیوع بالایی از برگشت بیماری با این آنتی‌بیوتیک در ارتباط می‌باشد. آنتی‌بیوتیک‌هـای بتالاکتـام (مانند، پنی‌سـیلین‌ها، سفالوسـپورین‌ها، کارباپنم‌هـا)، آمینوگلیکوزیدهـا و تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول غیرفعال می‌باشند.

۲. کنه‌هـا ناقلین ریکتزیاهـا و بیماریهای زیر هسـتند: *ریکتزیـا ریکتزیا* (تب لکـه‌ای کوه راکـی)، *ریکتزیا آفریقـا* (تب گزش کنه آفریقایی)، *ریکتزیا اسـترالیس* (تیفوس کنه‌ای اسـترالیایی)، *ریکتزیـا کونوری* (تب لکه‌ای مدیترانه‌ای (Mediterranean spotted Fever))، ریکتزیا ژاپونیکا (تب لکه‌ای ژاپنی)، ریکتزیا سـیبریکا (تیفوس کنه‌ای سیبریایی). تنها ریکتزیا ریکتزی بطور معمـول در ایالت متحده آمریکا جداسـازی می‌گردد. شـپش بـا *ریکتزیا پرووازکـی* (تیفـوس اندمیک) و مایت‌ها با ریکتزیا آکاری (آبلـه ریکتزیایی) و *اورینتیا تسوتسوگاموشی* (تیفوس اسکراب) و کک‌ها با *ریکتزیا تیفی* (تیفوس موشی) در ارتباط هستند.

۳. ریکتزیاها کوچک هسـتند و بطور ضعیفی با رنگ گرم رنگ‌آمیزی می‌شـوند زیرا لایه پپتیدوگلیکان در آنها اندک است.

۴. *ارلیشـیا چافنسیس* عامل ایتولوژیک ارلیشیوز مونوسیتی انسان اسـت و مونوسـیت‌های خونی و فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای را در بافت‌ها و ارگان‌ها آلوده می‌کند. تقریباً ۱ تا ۳ هفته بعد از مواجهه در بیماران یک بیماری شـبه آنفلوآنزا با تب بالا، سـردرد، ضعف و درد عضلانی ایجاد می‌شـود. راش در یک سـوم از بیماران ایجاد می‌شود. آناپلاسما *فاگوسـیتوفیلوم* عامل آناپلاسموز انسانی است (قبلا ارلیشـیوز گرانولوسـیتی انسـان نامیده می‌شد) و باعث آلودگی گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها) می‌شـود. تقریبا ۵ تـا ۱۱ روز پس از مواجهه یک بیماری شـبه آنفلوآنزا ایجاد می‌شـود، اما راش غیر شایع اسـت. در هر دو بیماری، بیش از نیمی افراد آلوده، نیاز به بستری شدن دارند و بهبودی طولانی مدت است.

۵. اغلـب عفونت‌های *کوکسـیلا بورنتی* بـدون علامت هستند یا علایم شـبه آنفلوآنزا خفیف مشاهده می‌شود. بیماری‌های شدید شـامل پنومونی، هپاتیت یا تب مجزا می‌باشند. هرچند، شایع‌ترین تظاهر، اندوکاردیت تحت حاد می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

ریکتزیا ریکتزی

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، تب لکه‌دار کوه‌های راکی، واسکولیت، کنه، تست میکروایمونوفلورسنس.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک هستند.
- با رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، با رنگ‌های گیمسا و گیمنز بهتر رنگ می‌شوند.
- تکثیر در سیتوپلاسم و هسته سلول‌های اپی‌تلیال اتفاق می‌افتد که منجر به واسکولیت می‌گردد.
- رشد درون‌سلولی باکتری‌ها را از پاکسازی توسط سیستم ایمنی محافظت می‌نماید.

اپیدمیولوژی

- *ریکتزیا ریکتزی* شایع‌ترین پاتوژن ریکتزیایی در ایالات متحد آمریکا است.
- کنه‌های سخت (مانند کنه سگ، کنه چوب) مخازن و ناقلین اصلی هستند.
- جهت انتقال نیاز به تماس طولانی‌مدت است.
- در نیمکره غربی و در ایالات متحده آمریکا گسترش یافته است، اغلب عفونت‌ها در ایالات متحده آمریکا در پنج ایالت شامل کارولینای شمالی، اوکلاهاما، آرکانزاس، تنسی و میسوری گزارش شده‌اند.
- شایع‌ترین زمان بیماری از آوریل تا سپتامبر است.

بیماری‌ها

- تب لکه‌دار کوه‌های راکی از طریق تب بالا، سردرد شدید، دردهای عضلانی و راش مشخص می‌شود، در بیماران درمان‌نشده یا جایی که تشخیص با تأخیر انجام می‌شود عوارض شایع است.

تشخیص

- معمولاً از روش سرولوژی (مانند تست میکروایمونوفلورسنس) برای تشخیص استفاده می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی سایکلین داروی انتخابی است.
- افراد باید از نواحی زندگی کنه دوری کنند، لباس‌های محافظت‌کننده بپوشند و از ترکیبات مؤثر از بین‌برنده حشرات استفاده شود.
- افراد باید کنه‌هایی که به بدن متصل می‌شوند را به سرعت از بدن جدا نمایند.
- در حال حاضر واکسن در دسترس نیست.

ریکتزیا پرووازکی

کلمات کلیدی

باکتری‌های داخل سلولی، تیفوس منتقل‌شونده از طریق شپش، بیماری بریل – زینسر، واسکولیت، مخزن انسانی، تست میکرو ایمونوفلورسنس.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک هستند.
- با رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرد، با رنگ‌های گیمسا و گیمنز بهتر رنگ می‌شود.
- تکثیر در سیتوپلاسم سلول‌های اندوتلیال اتفاق می‌افتد که منجر به واسکولیت می‌شود.
- رشد درون سلولی باکتری‌ها را از پاکسازی توسط سیستم ایمنی محافظت می‌نماید.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها مخزن اصلی هستند، انتقال از فردی به فرد دیگر توسط شپش ناقل انجام می‌شود.
- اعتقاد بر این است که بیماری اسپورادیک از سنجاب‌ها به انسان‌ها از طریق سگ‌های سنجاب انجام می‌شود.
- عود مجدد بیماری سال‌ها پس از عفونت اولیه می‌تواند به وجود آید.
- افراد در بالاترین خطر کسانی می‌باشند که در شرایط پرجمعیت و عدم وجود بهداشت زندگی می‌کنند.
- بیماری در سراسر جهان وجود دارد و اغلب عفونت‌ها در مرکز و جنوب آمریکا و آفریقا هستند.
- بیماری به صورت موردی در ایالت‌های شرقی آمریکا دیده می‌شود.

بیماری‌ها

- تیفوس اپیدمیک (تیفوس منتقل شونده از طریق شپش) از طریق تب بالا، سردرد شدید و دردهای عضلانی مشخص می‌شود.
- تیفوس عودکننده (بیماری بریل – زینسر) شکل خفیف‌تر بیماری است.

تشخیص

- تست میکروایمونوفلوسنس تست انتخابی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی‌سایکلین داروی انتخابی است.
- از طریق بهبود شرایط زندگی و کاهش جمعیت شپش‌ها به وسیله استفاده از ترکیبات ضد حشرات بیماری کنترل می‌شود.
- واکسن غیرفعال شده برای جمعیت‌های در خطر بالا در دسترس هستند.

ارلیشیا و آناپلاسما

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، بیماری منوسیتی و گرانولوسیتی، کنه‌ها.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک هستند که با رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، با رنگ‌های گیمسا یا گیمنز بهتر رنگ می‌شوند.

- در فاگوزوم سلول‌های آلوده شده تکثیر می‌یابد.
- رشد درون سلولی باکتری‌ها را در برابر پاکسازی توسط سیستم ایمنی محافظت می‌کند.
- می‌توانند از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم مونوسیت‌ها یا گرانولوسیت‌ها جلوگیری کند.
- پاسخ التهابی ایجاد می‌شود که در پاتولوژی بیماری نقش دارد.

اپیدمیولوژی

- با توجه به گونه‌های *ارلیشیا* مخازن مهم شامل گوزن دم‌سفید، موش، پاسفید، سمورها، وول‌ها (موش‌های شمال اروپا و آمریکا) و سگ‌سانان می‌باشند.
- کنه‌ها ناقلین مهم هستند اما انتقال تخمدانی کارآمد نیست.
- شایع‌ترین مناطق بیماری در ایالات متحده آمریکا ایالت‌های جنوب شرقی، آتلانتیک میانی، میانه غربی و جنوب مرکزی هستند.
- افرادی که با کنه‌ها در مناطق اندمیک بیماری در تماس هستند در بالاترین خطر قرار دارند.
- شایع‌ترین زمان بیماری آوریل تا اکتبر است.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها شامل ارلیشیوز مونوسیتی انسان و آناپلاسموز انسان (قبلا ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان نامیده می‌شد) هستند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی دارای ارزش محدودی است.
- تست‌های سرولوژی و تکثیر اسیدنوکلئیک روش‌های انتخابی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی‌سایکلین داروی انتخابی است، ریفامپین یک جایگزین قابل قبول است.
- پیشگیری شامل دوری از مناطق وجود کنه‌ها، استفاده از لباس‌های محافظت‌کننده و دورکننده‌های حشرات، و جداسازی سریع کنه‌های متصل‌شده به بدن، می‌باشد.
- واکسن‌ها در دسترس نیستند.

کوکسیلا بورنتی

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، بیماری حاد شبه آنفلوآنزا، اندوکاردیت تحت حاد، بیماری مزمن، تماس تنفسی، آنتی‌ژن‌های فاز I و II.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک که با رنگ گرم ضعیف رنگ می‌گیرند، با رنگ‌های گیمسا یا گیمنز بهتر رنگ می‌گیرند.
- در فاگوزوم سلول‌های عفونی‌شده تکثیر می‌یابد.
- در دو فرم وجود دارد: واریانت سلول کوچک عفونی که بسیار در برابر فاکتورهای محیطی مقاوم است؛ واریانت سلول بزرگ که فرم فعال از نظر متابولیکی است.
- انتقال فاز در عفونت رخ می‌دهد: فاز I دارای لیپو پلی‌ساکارید (LPS) سالم است، فاز II دارای LPS کوتاه شده است (قندهای آنتی‌ژن O از دست رفته‌اند).
- رشد درون سلولی باکتری‌ها را از پاکسازی توسط ایمنی محافظت می‌کند.
- در محیط اسیدی فاگوزوم‌ها می‌تواند تکثیر یابد.
- فرم خارج سلولی بسیار مقاوم است و می‌تواند در طبیعت برای مدت طولانی باقی بماند.

اپیدمیولوژی

- دارای مخازن زیادی شامل پستانداران، پرندگان و کنه‌ها می‌باشد.
- اغلب عفونت‌های انسان با تماس با گاوها، گوسفندان، بزها، سگ‌ها و گربه‌های آلوده مرتبط است.
- اغلب بیماری از طریق تنفس کسب می‌شود؛ احتمال ایجاد بیماری در نتیجه مصرف شیر آلوده وجود دارد، کنه‌ها ناقل مهمی برای بیماری انسان نیستند.
- دارای انتشار جهانی است.
- فاقد بروز فصلی است.

بیماری‌ها

- اغلب عفونت‌ها فاقد علامت هستند؛ سندروم شبه آنفلوآنزا غیر اختصاصی شایع‌ترین تظاهر حاد بیماری است؛ کمتر از ۵ درصد بیماران بیماری حاد شاخصی (پنومونی، هپاتیت، پری‌کاردیت، تب) را نشان می‌دهند.
- اندوکاردیت شایع‌ترین فرم بیماری مزمن است.

تشخیص

- شناسایی پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های فاز I و فاز II تست انتخابی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی‌سایکلین داروی انتخابی برای عفونت‌های حاد است، هیدروکسی کلروکوئین همراه با داکسی‌سایکلین برای درمان عفونت‌های مزمن استفاده می‌شود.
- واکسن‌های آنتی‌ژن فاز I اگر به صورت تک دوز قبل از اینکه حیوان یا انسان با کوکسیلا تماس پیدا کند استفاده گردند محافظت‌کننده و ایمن هستند. در ایالات متحده آمریکا واکسن برای حیوانات یا انسان‌ها در دسترس نیست.

Lps، لیپو پلی ساکارید.

همه باکتری‌های مورد بحث در این فصل زمانی بر اساس این قانون که آنها باسیل‌های گرم منفی داخل سلولی هوازی اجباری هستند در خانواده ریکتزیاسیه تقسیم‌بندی می‌شدند. آنالیز توالی‌های دئوکسی ریبونوکلئیک (DNA) آنها نشان داد که این طبقه‌بندی فاقد اعتبار است بنابراین سه خانواده مجزا به وجود آمد: ریکتزیاسیه با دو جنس شامل ریکتزیا و اورینتیا، آناپلاسماتاسیه با دو جنس شامل ارلیشیا و آناپلاسما، و کوکسیلاسیه شامل کوکسیلا (جدول ۱-۳۱).

ریکتزیاسیه

خانواده ریکتزیاسیه از دو جنس شامل ریکتزیا و *اورینتیا* تشکیل شده است و جنس ریکتزیا به گروه تب لکه‌ای و گروه تیفوس طبقه‌بندی می‌شوند. بسیاری از گونه‌های ریکتزیا موجود در گروه تب لکه‌ای مرتبط با بیماری انسان هستند، از اینرو فقط ریکتزیا ریکتزی (تب لکه‌دار کوه‌های راکی) و ریکتزیا آکاری (آبله ریکتزیایی) در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند. دو گونه ریکتزیا شامل *ریکتزیا پرووازکی* و *ریکتزیا تایفی* اعضاء گروه تیفوس هستند. در جنس *اورینتیا* یک گونه یعنی اورینتیا تسوتسوگاموشی قرار دارد که ارگانیسم مسئول بیماری تیفوس خاشاک (Scrub Typhus) است.

فیزیولوژی و ساختار

ارگانیسم‌های خانواده ریکتزیاسیه کوچک (۰/۳ میکرومتر عرض و ۱ تا ۲ میکرومتر طول)، و از نظر ساختاری شبیه باسیل‌های گرم منفی می‌باشند، و فقط در داخل سیتوپلاسم سلول‌های یوکاریوت رشد می‌کنند. ساختارهای دیواره سلولی *ریکتزیا* (*Rickettsia*) نمونه بارز باسیل‌های گرم منفی، با یک لایه پپتیدوگلیکان و لیپوپلی ساکارید (LPS) می‌باشند. با این حال، لایه پپتیدوگلیکان در حداقل مقدار خود بوده (با رنگ آمیزی گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرد) و LPS فقط فعالیت اندوتوکسینی ضعیفی دارد. اورینتیا (*Orientia*) فاقد هر دو یعنی لایه پپتیدوگلیکان و LPS می‌باشد. هر دو گروه ارگانیسم‌ها با رنگ‌های گیمسا (Giemsa) و گیمنز (Gimenez) بهتر دیده می‌شوند (شکل ۱-۳۱).

ریکتزیا و *اورینتیا* انگل‌های داخل سلولی اجباری (Strict Intracellular Parasites) می‌باشند که به صورت آزاد در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده یافت می‌شوند. باکتری‌ها با اتصال به گیرنده‌های سطح سلول میزبان وارد سلول‌های یوکاریوت می‌شوند و فاگوسیتوز را القاء می‌کنند. پس از بلعیده شدن، *ریکتزیا* و *اورینتیا* باید غشاء فاگوزوم را به وسیله تولید یک فسفولیپاز (Phospholipase) تخریب نموده و به درون سیتوپلاسم آزاد گردند، در غیر این صورت ارگانیسم زنده نخواهد ماند. تکثیر در داخل سلول میزبان به وسیله تقسیم دوتایی (Binary Fission) آهسته می‌باشد (زمان تکثیر ۹ تا ۱۲ ساعت است). *اورینتیا* و *ریکتزیاهای* گروه تب لکه‌ای در سیتوپلاسم (Cytoplasm) و هسته (Nucleus) سلول‌های آلوده تکثیر می‌یابند و دائما از طریق برآمدگی‌های سیتوپلاسمی طویل (Long Cytoplasmic Projections) از سلول‌های آلوده آزاد می‌شوند. بر عکس، گروه تیفوس (Typhus Group) تا تخریب غشاهای سلول، سیگنال مرگ سلول و آزاد شدن باکتری، در ستیوپلاسم سلول تجمع می‌یابند. اعتقاد بر این است که تفاوت اصلی به وسیله تحرک درون سلولی (Intracellular Motility) ایجاد می‌گردد: به طوریکه گروه تب لکه‌ای قادر است اکتین (Actin) سلول میزبان را پلیمریزه (Polymerize) نماید، در صورتی که گروه تیفوس فاقد ژن (Gene) مورد نیاز می‌باشد. به محض اینکه این باکتری‌ها از سلول میزبان آزاد می‌شوند، آن‌ها ناپایدار هستند و به سرعت از بین می‌روند.

ژنوم *ریکتزیا پرووازکی* توالی یابی شده و اطلاعاتی در مورد طبیعت انگلی این باکتری‌ها فراهم گردیده است. این باکتری‌ها برای بسیاری از عملکردها از جمله متابولیسم کربوهیدرات، بیوسنتز لیپید، سنتز نوکلئوتید و سنتز اسیدآمینه، به سلول میزبان خودشان وابسته هستند. علاوه بر این، این باکتری‌ها قادر به تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) از طریق چرخه تری کربوکسیک اسید می‌باشند، یا آن‌ها می‌توانند به عنوان انگل‌های انرژی (Energy Parasites) عمل کنند و ATP سلول میزبان را تا زمانی که در دسترس است، مورد استفاده قرار دهند.

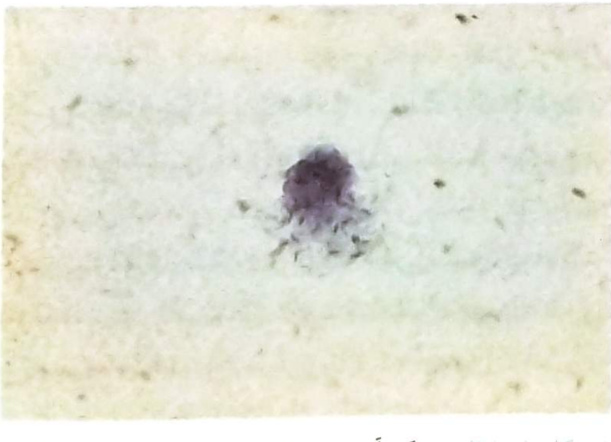
بیماریزایی و ایمنی

ریکتزیا ریکتزی یعنی عامل تب لکه‌ای کوه‌های راکی

جدول ۱-۳۱. ریکتزیا، اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا.

ارگانیسم	ریشه تاریخی
ریکتزیا ریکتزی (*Rickettsia rickettsii*)	پس از Howard Ricketts، کسی که ادعا کرد کنه چوب به عنوان ناقل تب لکه‌ای کوه‌های راکی می‌باشد، نامگذاری شد.
ریکتزیا آکاری (*R. akari*)	*akari* به معنی مایت، ناقل آبله ریکتزیایی می باشد.
ریکتزیا پرووازکی (*R. prowazekii*)	پس از Stanislav von Prowazek، یک محقق اولیه تیفوس که او قربانی این بیماری شد، نامگذاری گردید.
ریکتزیا تایفی (*R. typhi*)	*typhi* به معنی تیفوس یا تب.
اورینتیا تسوتسوگاموشی (*Orientia tsutsugamushi*)	*Orientia* به معنی مشرق زمین، *tsutsugamushi* به معنی بیماری مایت، نامی عمومی این بیماری در مشرق زمین می باشد.
ارلیشیا (*Ehrlichia*)	پس از میکروبیولوژیست آلمانی Paul Ehrlich نامگذاری شد.
ارلیشیا چافنسیس (*Ehrlichia chaffeensis*)	اولین بار در یک سرباز ارتش در Fort Chaffee, Ark جدا شد.
ارلیشیا اوینگی (*Ehrlichia ewingii*)	پس از میکروبیولوژیست آمریکایی William Ewing نامگذاری شد.
آناپلاسما (*Anaplasma*)	*an* یعنی بدون، *plasma* به معنی بدون شکل (چیزی بدون شکل، اشاره به انکلوزیون داخل سیتوپلاسمی دارد).
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم (*Anaplasma phagocytophilum*)	*phago* به معنی خوردن، *kytos* به معنی مخزن یا محوطه، *philein* به معنی دوست داشتن (یافت شونده در فاگوسیت‌ها).
کوکسیلا بورنتی (*Coxiella burnetii*)	پس از Harold Cox و F.M. Burnet کسانی که به ترتیب باکتری را از کنه‌ها در مونتانا و بیماران در استرالیا جدا نمودند.

(Rocky Mountain Spotted Fever) مدل خوبی برای عفونت‌های ریکتزیایی می‌باشد، و شایع‌ترین ریکتزیا ایجاد کننده بیماری انسانی در ایالات متحده آمریکا است. شواهدی مبنی بر تولید توکسین‌ها (Toxins) توسط *ریکتزیا ریکتزی* وجود ندارد و شواهدی وجود ندارد که پاسخ ایمنی میزبان عامل تظاهرات پاتولوژیک تب لکه‌ای کوه‌های راکی باشد. پروتئین غشاء خارجی (Outer Membrane Protein A [OmpA]) روی سطح *ریکتزیا ریکتزی* بیان می‌شود و مسئول توانایی باکتری جهت چسبیدن به سلول‌های اندوتلیال (Endothelial Cells) می‌باشد. پس از اینکه باکتری به درون سلول میزبان نفوذ می‌کند، آن‌ها از فاگوزوم رها می‌شوند و آزادانه هم در سیتوپلاسم و هم در هسته تکثیر می‌یابند و از سلولی به سلول مجاور حرکت می‌کنند. تظاهرات بالینی اصلی در نتیجه تکثیر باکتری‌ها در سلول‌های اندوتلیال و به دنبال آن آسیب به سلول‌ها و نشت از رگ‌های خونی ظاهر می‌شوند. کاهش غیر طبیعی حجم پلاسما و کاهش پروتئین‌های خونی به دلیل ورود پلاسما به درون بافت‌ها بوده که می‌توانند منجر به کاهش خون رسانی به ارگان‌های مختلف و نارسایی در آن ارگان‌ها شوند. پاسخ ایمنی میزبان به عفونت بر اساس کشتار درون سلولی وابسته به سایتوکین و پاکسازی توسط لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک CD8 می‌باشد. همچنین پاسخ آنتی‌بادی بر علیه پروتئین‌های غشاء خارجی ریکتزیا نیز ممکن است مهم باشد.



شکل ۱-۳۱. رنگ آمیزی گیمنز (Gimenez Stain) از سلول‌های کشت بافت آلوده شده با *ریکتزیاهای* گروه تب لکه‌ای.

اپیدمیولوژی

گونه‌های بیماریزا *ریکتزیا* و *اورینتیا* در مخازن بندپا حفظ می‌شوند و به وسیله ناقلین بندپا (مانند کنه‌ها، مایت‌ها، شپش‌ها، کک‌ها؛ جدول ۲-۳۱) منتقل می‌شوند. انسان‌ها میزبان‌های تصادفی (Accidental) هستند. ریکتزیاها در میزبان‌های مخزن (عمدتاً جوندگان) و ناقلین بندپای خود (برای مثال، کنه‌ها، مایت‌ها، کک‌ها) نگهداری می‌شوند. از آنجاییکه انتقال از طریق تخمدان (Transovarian Transmission) در بندپایان رخ می‌دهد، بنابراین آن‌ها هم به عنوان ناقل و هم میزبان عمل می‌نمایند. یکی از استثناها در این مورد *ریکتزیا پرووازکی* می‌باشد به این دلیل که انسان‌ها میزبان اصلی هستند و بندپای ناقل شپش بدن انسان است. باکتری‌ها شپش را از بین می‌برند، در نتیجه انتقال از طریق تخمدان مهم نمی‌باشد.

توزیع بیماری‌های ریکتزیایی توسط توزیع بندپا میزبان یا ناقل مشخص می‌شود. اکثر عفونت‌های ایجاد شده توسط ناقلین کنه‌ای (مانند تب‌های لکه ای) محدود به توزیع جغرافیایی می‌باشند، در حالی که عفونت‌های ریکتزیایی مرتبط با دیگر ناقلین از جمله شپش‌ها (*ریکتزیا پرووازکی*)، کک‌ها (*ریکتزیا تایفی*)، و مایت‌ها (*ریکتزیا آکاری*، *اورینتیا تسوتسوگاموشی*) توزیع جهانی دارند (جدول ۲-۳۱ را ببینید).

در سال ۲۰۱۷ بیش از ۶۲۰۰ مورد از تب لکه‌ای کوه‌های راکی در ایالات متحده گزارش شد. بیش از ۹۰ درصد از همه عفونت‌ها از آوریل تا سپتامبر، (مطابق با بیشترین دوره فعالیت کنه)، رخ می‌دهند و اکثریت عفونت‌ها در پنج ایالت شامل کارولینای شمالی، اوکلاهاما، آرکانزاس، تنسی و میسوری گزارش شده‌اند. مخزن و ناقل اصلی *ریکتزیا ریکتزی* کنه‌های سخت (Hard Ticks) در خانواده ایکسودیده (Ixodidae) می‌باشد. سه نوع از شایع‌ترین کنه‌های سخت مرتبط با این بیماری در ایالات متحده آمریکا کنه سگ (درماستنور واریابیلیس) در ایالات جنوب شرقی و ساحل غربی، کنه سگ قهوه‌ای (ریپی سفالوس سانگوئینوس) در آریزونا و کنه چوب (درماستنور اندرسونی) در ایالات کوه‌های راکی و جنوب غربی کانادا می‌باشند. ناقلین کنه‌ای دیگر در آمریکای جنوبی و مرکزی شناسایی شده‌اند. قبل از وقوع انتقال، یک فرد باید برای دوره طولانی در معرض کنه قرار بگیرد (برای مثال، ۶ ساعت یا بیشتر). ریکتزیاهای غیر بیماریزای خفته به وسیله بلع خون گرم، فعال می‌شوند سپس از غدد بزاقی کنه آزاد شده و به درون جریان خون میزبان انسانی وارد شوند.

ریکتزیا آکاری (*R.akari*) عامل ایجادکننده آبله ریکتزیایی (Rickettsial Pox) یکی از معدود ریکتزیاها در گروه تب لکه‌ای می‌باشد که توزیع جهانی (Cosmopolitan Distribution) دارد و به وسیله مایت‌های (Mites) آلوده منتقل می‌شود. بیماری تأیید شده با کشت از اوکراین، کرواسی، کره و ایالات متحده آمریکا عمدتاً در منطقه شهر نیویورک گزارش شده است. دسته‌ای از موارد بیماری در شهر نیویورک به دنبال رهایی باسیلوس آنتراسیس در سال ۲۰۰۱ وقتی که بیوپسی تهیه شده از اسکارهای ساکنین شهر نشان داد که حاوی ریکتزیا آکاری هستند نه *باسیلوس آنتراسیس* تأیید شد. بر اساس این تجربه این احتمال وجود دارد که آبله ریکتزیایی در مناطق اندمیک به خوبی تشخیص داده نمی‌شود. عفونت‌های ناشی از *ریکتزیا آکاری* از طریق گزش انگل‌های خارجی موش (برای مثال مایت‌ها) در جمعیت جوندگان حفظ می‌شوند و درمایت‌ها از طریق انتقال تخمدانی حفظ می‌گردند. انسان‌ها هنگامی که توسط مایت‌های آلوده گزیده می‌شوند به عنوان میزبان تصادفی به شمار می‌آیند.

ریکتزیا پرووازکی (*R.prowazekii*) یکی از دو عضو ریکتزیاهای گروه تیفوس می‌باشد که عامل اتیولوژیک تیفوس اپیدمیک یا منتقل شونده توسط شپش (Epidemic or Louse-borne Typhus) است. انسان‌ها مخزن (Reservoir) اصلی بیماری هستند و ناقل آن شپش بدن انسان (Human Body Louse) است. یعنی *پدیکولوس هومانوس* (*Pediculus humanus*) است. تیفوس اپیدمیک در بین افرادی که در شرایط جنگ، قحطی‌ها و بلایای طبیعی زندگی می‌کنند رخ می‌دهد. مرگ شپش در اثر عفونت در طی ۲ تا ۳ هفته مانع از انتقال تخمدانی (Transovarian Transmission) *ریکتزیا پرووازکی* می‌گردد. بیماری در آمریکای مرکزی و جنوبی و آفریقا وجود داشته و در ایالات متحده شیوع کمتری دارد.

بروز بیماری در ایالات متحده آمریکا ناشناخته است زیرا این بیماری به عنوان یک بیماری قابل گزارش

جدول ۲-۳۱. اپیدمیولوژی عفونت‌های ناشی از ریکتزیا و باکتری‌های وابسته

ارگانیسم	بیماری	مخزن	ناقل	توزیع
ریکتزیا ریکتزی	تب لکه‌ای کوه‌های راکی	کنه‌ها، جوندگان وحشی	کنه‌های سخت (کنه سگ، کنه چوب)	غرب کانادا، قاره آمریکا، مکزیک، پاناما، آرژانتین، برزیل، بولیوی، کلمبیا، کاستاریکا
ریکتزیا آکاری	آبله ریکتزیایی	مایت‌ها (شیگرها)، جوندگان وحشی	مایت‌ها	آمریکای شمالی (به ویژه نواحی شهری شمال شرقی ایالات متحده آمریکا)
ریکتزیا پرووازکی	تیفوس اپیدمیک (منتقل شوده از طریق شپش)	انسان‌ها	پشه بدن انسان	نواحی کوهستانی آفریقای مرکزی و شرقی (بروندی، رواندا، اتیوپی)، آمریکای مرکزی و جنوبی، آسیا
	تیفوس عودکننده	انسان‌ها	بیماری عودکننده	سراسر جهان
	تیفوس اسپورادیک	سنجاب‌های پروازکننده، شپش‌ها و کک‌های سنجاب	احتمالاً کک‌های سنجاب	ایالات متحده آمریکا
ریکتزیا تایفی	تیفوس اندمیک (موشی)	گربه‌ها، اوپسوم‌ها، راکون‌ها، راسوها، جوندگان وحشی	کک گربه، کک رت	سراسر جهان
اورینتیا تسوتسوگاموشی	تیفوس خاشاک	مایت‌ها (شیگرها)، جوندگام وحشی	مایت‌ها	ژاپن، آسیای شرقی، شمال استرالیا، غرب و جنوب غربی جزایر پاسیفیک
ارلیشیا چافنسیس	ارلیشیوز مونوسیتی انسان	گوزن‌ها، سگ‌ها، روباه‌ها، کایوت‌ها، گرگ‌ها	کنه‌های نرم (کنه تک‌ستاره)	آمریکای شمالی و جنوبی، آسیا
ارلیشیا اوینگی	ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان	سگ‌ها، گوزن‌ها	کنه‌های نرم (کنه تک‌ستاره)	آمریکای شمالی (غیر شایع، میسوری)
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم	آناپلاسموز گرانولوسیتی انسان	پستانداران کوچک (جوندگان، سمورچه‌ها، موش‌ها)، گوزن‌ها، گوسفندها	کنه‌های نرم (کنه پا سیاه)	آمریکای شمالی (بالای میانه غربی و شمال شرقی)، اروپا، آسیا
کوکسیلا بورنتی	تب کیو	پستانداران، پرندگان، کنه‌ها	کنه‌های تصادفی (اغلب عفونت‌ها پس از تنفس رخ می‌دهد.)	سراسر جهان

به مراکز بهداشت عمومی به حساب نمی‌آید. بیماری تک گیر در ایالات متحده آمریکا عمدتا به مناطق روستایی ایالات شرقی محدود می‌شود. علت وجود این بیماری در این مناطق آن است که سنجاب‌های پروازی (Flying Squirrels) و همچنین کک‌های سنجاب‌ها و شپش‌ها به ریکتزیا پرووازکی آلوده هستند. شپش‌های سنجاب از انسان تغذیه نمی‌کنند اما کک‌ها می‌توانند عامل انتقال ریکتزیا از سنجاب‌ها به انسان‌ها باشند. شواهد سرولوژیک و اپیدمیولوژیک این فرضیه را تأیید می‌کنند.

بیماری عودکننده ناشی از *ریکتزیا پرووازکی* (بیماری بریل زینسر [Brill-Zinsser Disease]) می‌تواند سال‌ها پس از عفونت اولیه در فرد به وجود آید. چنین افرادی در

ایالات متحده عمدتاً مهاجران اروپای شرقی هستند که در طول جنگ جهانی دوم در معرض تیفوس اپیدمیک قرار گرفته‌اند.

تیفوس اندمیک یا موشی (Endemic or Murine Typhus) به وسیله ریکتزیا تایفی (*R.typhi*) ایجاد می‌شود. این بیماری در تمام جهان عمدتاً در مناطق گرم و مرطوب گسترده است. در ایالات متحده آمریکا سالانه حدود ۵۰ تا ۱۰۰ مورد گزارش شده که بیشترین مورد مربوط به ایالت‌های خلیجی (به خصوص تگزاس) و کالیفرنیای جنوبی است. بیماری اندمیک در افراد ساکن در مناطق معتدل و تحت حاره ساحلی آفریقا، آسیا، استرالیا، اروپا و آمریکای جنوبی به طور مداوم گزارش می‌شود. جوندگان (Rodents) مخزن اصلی بوده و کک رت (Rat Flea) یعنی *گزنوپسیلا کئوپیس* (*Xenopsylla cheopis*) ناقل اصلی است. با این حال کک گربه (Cat Flea) یعنی کتنوسفالیدس فلیس (*Ctenocephalides felis*) که گربه‌ها، اپوسوم‌ها، راکون‌ها و راسوها را عفونی می‌کند به عنوان یک ناقل مهم برای بیماری در ایالات متحده آمریکا در نظر گرفته می‌شود. اغلب عفونت‌ها در طول ماه‌های گرم رخ می‌دهند.

اورینتیا تسوتسوگاموشی (*O.tsutsugamushi*) عامل اتیولوژیک تیفوس خاشاک (Scrub Typhus) است. این بیماری توسط مایت (Mites) [شیگرها (Chigers)، مایت‌های قرمز (Red Mites)] به انسان منتقل می‌شوند. مخزن این بیماری جمعیت‌ها مایت می‌باشند که در آنها باکتری‌ها به وسیله راه‌های انتقال تخمدانی (Transovarian) منتقل می‌گردند. عفونت همچنین در جمعیت جونده وجود دارد که می‌تواند به عنوان مخزنی برای عفونت‌های مایت عمل کند. از آنجا که مایت‌ها در طول زندگی خود تنها یک بار تغذیه می‌کنند از اینرو اعتقاد بر این است که جوندگان مخزن مهمی برای بیماری انسان نمی‌باشند. تیفوس خاشاک (بوته‌زار) در افراد ساکن در آسیای شرقی، استرالیا، ژاپن و سایر جزایر غربی اقیانوس آرام وجود دارد. بیماری می‌تواند به ایالات متحده آمریکا نیز وارد شده باشد.

بیماری‌های بالینی

بیماری علامت دار تب لکه‌ای کوه‌های راکی (مورد بالینی ۱-۳۱) در طی ۷ روز (بین ۲ تا ۱۴ روز) بعد از گزش کنه ایجاد می‌شود (جدول ۳-۳۱). اگرچه بیمار ممکن است متوجه گزش بدون درد کنه را به خاطر نیاورد. حمله بیماری با تب بالا، سردرد که ممکن است با بی قراری، میالژی، تهوع، استفراغ، درد شکمی و اسهال همراه باشد، آغاز می‌گردد. راش‌های ماکولار ممکن است در ۹۰ درصد از بیماران بعد از ۳ روز ایجاد شود، اوایل این راش‌ها روی مچ دست‌ها، بازوها و قوزک پاها و سپس روی تنه منتشر می‌گردند. کف دست‌ها و کف پاها نیز می‌توانند درگیر شوند. راش می‌تواند به سمت فرم لکه‌ای یا پتشی تبدیل شود که پیشرو بیماری خیلی شدیدتری است. عوارض تب لکه‌ای کوه‌های راکی شامل نشانه‌های عصبی، اختلال تنفسی و کلیوی و ناهنجاری‌های قلبی می‌باشد. تاخیر در تشخیص چه به علت تظاهرات بالینی نامشخص و یا تشخیص ندادن پزشک، با پیش آگهی بدتر همراه خواهد بود. میزان مرگ و میر در بیماری در درمان نشده در حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد است.

عفونت بالینی با *ریکتزیا آکاری* آبله ریکتزیایی [Rickettsial Pox]، دو فازی (Biphasic) است. در ابتدا در محلی که مایت، میزبان را گزیده پاپولی ایجاد می‌شود.

مورد بالینی ۱-۳۱. تب لکه‌ای کوه‌های راکی

Oster و همکارانش، یک سری از بیمارانی که تب لکه‌ای کوه‌های راکی را بعد از کار با ریکتزیا ریکتزی در آزمایشگاه به دست آورده بودند را شرح می‌دهند. بیماری ۲۱ساله تکنسین دامپزشکی با شکایت از سرفه بدون خلط، درد عضلانی به درمانگاه مراجعه کرد. او با پنی‌سیلین تحت درمان قرار گرفت و مرخص شد. طی چند روز بعد او دچار لرزش و سردرد شد. زمانی که به بیمارستان بازگشت، دمای بدن او به ۴۰ درجه رسیده بود و راش‌های ماکولار در اندام‌های انتهایی و تنه‌اش داشت. درمان با تتراسایکلین درون عروقی شروع شد اما همچنان تب در او باقی مانده بود و راش‌های او به پتشی روی تنه، اندام‌های انتهایی او و پاشنه‌های پایش پیشرفت کرده بود و درمان با تتراسایکلین درون عروقی برایش شروع شد. در طول ۲ هفته این نشانه‌ها از بین رفت و بیمار به آهستگی درمان یافت. گرچه این بیمار به طور مستقیم با ریکتزیا ریکتزی سر وکار نداشت اما او از یک آزمایشگاه که روی پردازش ریکتزیا ریکتزی کار می‌کردند، بازدید کرده بود. این بیمار مثالی از خصوصیات تب لکه‌ای کوه‌های راکی شامل سردرد، تب، درد عضلانی و راش ماکولوپاپولار که می‌تواند به راش لکه‌ای یا پتشی تبدیل شود را نشان داد.

جدول ۳-۳۱. مسیر بالینی بیماری‌های انسانی ناشی از ریکتزیا، و باکتری‌های وابسته

بیماری	متوسط دوره کمون (روزها)	تظاهر بالینی	راش	اسکار	مرگ و میر بدون درمان (درصد)
تب لکه‌ای کوه‌های راکی	۷	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، تهوع، استفراغ، درد شکمی	بیشتر از ۹۰ درصد ماکولار، انتشار از انتهای بدن به مرکز بدن	خیر	۲۵-۱۰
آبله ریکتزیایی	۱۴-۹	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، ترس از نور	۱۰۰ درصد، پاپولو وزیکولار، ژنرالیزه	بله	پایین
تیفوس اپیدمیک	۸	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، درد مفصل	۲۰ تا ۸۰ درصد، ماکولار، انتشار از مرکز به خارج بدن	خیر	۲۰
تیفوس اندمیک	۱۴-۷	بروز تدریجی، تب، سردرد، درد عضلانی، سرفه	۵۰ درصد، راش ماکولوپاپولار بر روی تنه	خیر	پایین
تیفوس اسکرابی	۱۲-۱۰	بروز ناگهانی، تب، سردرد، درد عضلانی	کمتر از ۵۰ درصد، راش ماکولوپاپولار، انتشار از مرکز به خارج بدن	خیر	۱۵-۱
ارلیشیوز مونوسیتی انسان	۱۴-۷	تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، افزایش ترانس آمینازهای سرم	راش (در بچه‌ها شایع‌تر از بالغین است)	خیر	۳-۲
ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان	۱۴-۷	تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی	راش	خیر	اطلاعات ناکافی
آناپلاسموز گرانولوسیتی انسان	۱۰-۵	تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، افزایش ترانس آمینازهای سرمی	راش در کمتر از ۱۰ درصد بیماران	خیر	کمتر از ۱
تب کیو	۱۴-۱۰	شروع ناگهانی، تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی، احتمال پیشرفت به سمت هپاتیت، پنومونی یا اندوکاردیت تحت حاد (تب کیو مزمن)	خیر	خیر	کمتر از ۵

پاپول تقریبا ۱ هفته پس از گزش ظاهر شـــده و به سرعت به سمت اولسراســیون و در نهایت تشکیل اسکار پیشرفت می‌کند. در طی این دوره، ریکتزیا به طور سیستمیک منتشر می‌شــود. پس از دوره انکوباســیون ۷ تا ۲۴ روزه (متوسط ۹ تـــا ۱۴ روز)، فـــاز دوم بیماری به طـــور ناگهانی با تب بالا، ســـردرد شدید، لرز، تعریق، درد عضلانی و ترس از نور (Photophobia) شروع می‌شود. یک راش پاپولووزیکولار ژنرالیزه در طی ۲ تا ۳ روز تشـــکیل می‌شود. یک پیشروی شـــبه آبله در راش مشاهده می‌شـــود، وزیکول‌ها تشکیل شده و ســـطح آن پوسته‌ای می‌شـــود. وجود راش (Rash) ایـــن بیماری را از آنتراکس (Anthrax) افتراق می‌دهد و در بیماری که دارای تب بالا و اســـکار می‌باشد، باید تشخیص بالینی آبله ریکتزیایی را قویا مدنظر قرار داد. برخلاف ظاهر راش منتشـــر، آبله ریکتزیایی معمـــولا خفیف و غیرپیچیده است و بهبودی کامل در طی ۲ تا ۳ هفته بدون درمان دیده می‌شود (مورد بالینی ۲-۳۱).

مورد بالینی ۲-۳۱. ریکتزیای تاولی در شهر نیویورک

گروه تحقیقاتی Koss، ۱۸ بیمار با ریکتزیای تاولی پس از ۲۰ ماه از حمله بیوتروریسمی سیاه زخم را در پاییز سال ۲۰۰۱، شرح می‌دهند. این بیماران با علائمی از اسکار نکروتیک که فکر می‌شد یک بیماری پوستی سیاه زخم است، به بیمارستان انتقال دادند. همچنین این بیماران علائمی نظیر تب، سردرد و راش پاپولووزیکولار را داشتند. تعدادی از آن‌ها شکایت از میالژی، گلودرد، آرترالژی و عوارض معدی و روده‌ای داشتند. رنگ آمیزی بافت شناسی از اسکار و بیوپسی پوست آن‌ها، تشخیص ریکتزیا تاولی را تایید کرد.

در یک مطالعه تیفوس اپیدمیک در آفریقا، مشاهده شد که بیماری بالینی بعد از یک دوره متوسط ۸ روزه (متوسط ۲ تا ۳۰ روز) به وجود می‌آید. اغلب بیماران در ابتدا علائم غیر اختصاصی دارند، سپس طی ۱ تا ۳ روز، تب بالا، سردرد شدید و درد عضلانی رخ می‌دهد. سایر علائم می‌توانند شامل پنومونی، آرترالژی و درگیری عصبی (گیجی، توهم، کما) باشند. در بسیاری از بیماران راش پتشی یا ماکولار وجود داشته، اما در افراد دارای پوست سیاه رنگ می‌تواند راش از نظر دور بماند. میزان مرگ و میر در اثر عدم درمان، ۲۰ تا ۳۰ درصد می‌باشد، این میزان مرگ ممکن است در جمعیتی با بهداشت ضعیف و سوء تغذیه و فقدان مراقبت پزشکی بیشتر باشد. در بیماران دارای بیماری غیرپیچیده، دمای بدن در عرض ۲ هفته به حالت عادی برمی گردد، اما نقاهت و بهبود کامل ممکن است ۳ ماه یا بیشتر طول بکشد. ریکتزیاها ممکن است برای سال‌ها خفته بمانند و فعال شدن مجدد سبب ایجاد تیفوس اپیدمیک عود کننده یا بیماری بریل زینسر می‌شود. زمانی که علائم ظاهر می‌شوند، باکتریمی (Bacteremia) رخ داده، و بیمار برای شپش بسیار عفونی می‌باشد. دوره این فرم از بیماری معمولا خفیف‌تر بوده و راش خیلی اوقات وجود ندارد و تشخیص بیماری بسیار مشکل‌تر می‌باشد.

دوره انکوباسیون بیماری *ریکتزیا تایفی* (Murine Typhus) ۷ تا ۱۴ روز است. بیماری به طور ناگهانی ظاهر شده و تب، سردرد شدید، لرز، میالژی و تهوع شایع‌ترین علائم هستند. تقریبا در نیمی از بیماران عفونی، به ویژه در اواخر بیماری، راش به وجود می‌آید. این راش‌ها به طور تیپیک محدود به سینه و شکم هستند. دوره بیماری معمولا پیچیده نبوده حتی در بیماران درمان نشده کمتر از ۳ هفته طول می‌کشد.

بیماری ناشی از اورینتیا تسوتسوگاموشی (تیفوس خاشاک) بعد از یک دوره کمون ۶ تا ۱۸ روزه (متوسط ۱۰ تا ۱۲ روز) به طور ناگهانی با سردرد شدید، تب و میالژی (درد عضلانی) گسترش می‌یابد. در کمتر از نیمی از بیماران، راش ماکولار تا پاپولار بر روی تنه گسترش می‌یابد و به صورت گریز از مرکز در تمام بدن انتشار می‌یابد. لنفادنوپاتی منتشر، اسپلنومگالی، اختلالات سیستم عصبی مرکزی و نارسایی قلبی می‌تواند رخ دهد. تب در بیماران درمان نشده بعد از ۲ تا ۳ هفته از بین می‌رود.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

اگرچه ریکتزیا با رنگ آمیزی گرم به طور ضعیفی رنگ می‌گیرد ولی می‌توان آن‌ها را با رنگ‌های گیمسا (Giemsa) یا گیمنز (Gimenez) رنگ‌آمیزی کرد. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی نشان دار شده با فلورسئین را می‌توان برای رنگ آمیزی باکتری‌های درون سلولی در نمونه‌های بیوپسی بافت به کار برد. این شناسایی مستقیم آنتی‌ژن‌های *ریکتزیایی* یک روش اختصاصی و سریع برای تایید تشخیص بالینی تب لکه‌ای کوه‌های راکی می‌باشد، اما عمدتاً فقط در آزمایشگاه‌های مرجع در دسترس می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های اختصاصی تکثیر اسید نوکلئیک در آزمایشگاه‌های مرجع برای تشخیص بیماری‌های ریکتزیایی به کار می‌روند. متأسفانه، این روش‌های واکنش زنجیره پلی‌مراز هنگامی که نمونه‌های خون استفاده می‌شوند، نسبتا غیر حساس می‌باشند.

کشت

اگر چه جداسازی ریکتزیا در سیستم‌های کشت بافت یا تخم مرغ‌های جنین دار ساده می‌باشد، اما فقط آزمایشگاه‌های مرجع با تجربه بالای کار با ریکتزیا به‌طور روتین این کشت‌ها را انجام می‌دهند. اگر هدف،

کشـــت می‌باشـــد باید بافی کوت (Buffy coat) تهیه شده از خون یا نمونه‌های بیوپســـی پوســـت، مورد استفاده قرار گردد.

شناسایی آنتی‌بادی

اگرچه تســت ویــل فلیکــس (Weil-Felix Test) (که آگلوتیناســـیون افتراقی آنتی‌ژن‌های واکنش متقاطع دهنده *پروتئوس* (*Proteus*) می‌باشد) از نظر تاریخی برای تشخیص عفونت‌های ریکتزیایی اســـتفاده شده است اما دیگر توصیه نمی‌شود، زیرا غیر حساس و غیر اختصاصی است. متاسفانه این تســـت در آزمایشـــگاه‌هایی کـــه دارای منابع محدود هستند، هنوز استفاده می‌شود. تست سرولوژی که به عنوان روش مرجع (Reference Method) مطرح می‌باشـــد، تست میکروایمونوفلوروســنس (Microimmunofluorescence (MIF) Test) اســـت. ایـــن تســـت، آنتی‌بادی‌هـــای تولید شـــده علیه پروتئین‌های غشـــاء خارجی (اختصاصی گونه (Species–specific)) و آنتی‌ژن LPS را شناسایی می‌کند. از آنجایـــی که آنتـــی‌ژن LPS بین گونه‌هـــای ریکتزیایی مشترک اســـت، برای تایید گونه‌ای خاص باید ایمونواسی وســـترن بـــلات (Western Blot Immunoassay) انجام شـــود. اختصاصیت و حساسیت MIF بالا می‌باشد و سطوح قابل تشـــخیص آنتی‌بادی‌ها معمولا در هفته دوم بیماری شناســـایی می‌شـــوند. ایمونواســـی‌های آنزیمی به صورت تجاری در دســـترس می‌باشـــند، اما معمولا در مقایســـه با MIF از حساسیت و اختصاصیت کمتری برخوردار می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

داروی انتخابی (Choice) برای درمان تمام عفونت‌های ریکتزیایی داکســـی ســـایکلین (Doxycycline) می‌باشـــد. اگرچه، تتراســـایکلین‌ها برای خانم‌های بـــاردار و کودکان تجویز نمی‌شـــوند، این آنتی بیوتیک بـــرای همه بیمارانی که مشکوک به بیماری ریکتزیایی می‌باشند به دلیل اینکه موثرتریـــن آنتی بیوتیـــک (Most Effective Antibiotic) می‌باشـــد و درمان نامناســـب بیماری با مرگ و میر بالایی همراه می‌باشـــد، تجویز می‌شـــود. فلوروکینولون‌ها (نظیر سیپروفلوکساســـین) در آزمایشـــگاه دارای فعالیـــت خوبی می‌باشند، اما تجربه بالینی جهت توصیه برای درمان اصلی کافی نمی‌باشـــد. کلرامفنیکل در شـــرایط آزمایشگاهی بر علیه ریکتزیاها فعال می‌باشـــد، اما استفاده آن برای درمان عفونت‌ها، با افزایش میزان عود (Relapse) همراه اســـت. تشخیص فوری و ارائه درمان مناسب معمولا منجر به یک پیش آگهی رضایت بخش می‌گردد، متاســـفانه، اگر علائم بالینی کلیدی (از قبیل راش) دیر ایجاد شـــده یا اصلا ظاهر نشـــوند، این وضعیت ممکن اســـت اتفـــاق نیافتد. بعلاوه، یافته‌های سرولوژیک اغلب تا ۲ هفته یا بیشتر پس از آغاز بیماری در دسترس نیســـتند، که این سبب تاخیر در شروع درمان می‌گردد. به همین دلیل توصیه می‌شود که به محض تشخیص، درمان تجربی با داکسی سایکلین شروع شود.

واکسن‌ها برای بیماری ریکتزیایی به جز برای تیفوس منتقل شونده از طریق شپش در دسترس نیستند. جلوگیری از بیماری شـــامل اجتناب از رفتـــن به مناطق آلوده به کنه، اســـتفاده از لباس‌های محافظتی و دور کننده‌های حشرات و دور کردن و حذف فوری کنه‌های متصل شـــده به بدن، می‌باشـــند. کنترل جونده در جایی که آنها به عنوان مخزن مهم وجود دارند برای بیماری‌ها مهم است. روش‌های مؤثر کنترل شپش برای اداره تیفوس اپیدمیک استفاده می‌شوند.

آناپلاسماتاسیه (Anaplasmataceae)

جنس *ارلیشـــیا* و *آناپلاسما* از باکتری‌های درون سلولی تشکیل شـــده‌اند که انگل‌های گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها می‌باشند. سه گونه در این جنس پاتوژن‌های انسانی مهم هستند: *ارلیشیا چافنسیس* (مسئول ارلیشیوز منوسیتی انسان)، ارلیشیا اوینگی (عامل اتیولوژیک ارلیشـــیوز گرانولیستی انســـان) و *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* (عامل آناپلاسموز گرانولوسیتی انسان).

فیزیولوژی و ساختار

برخلاف *ریکتزیا* و *اورینتیا*، *ارلیشـــیا* و *آناپلاسما* بعد از ورود به ســـلول میزبان در درون واکوئل‌های فاگوســـیتیک (Phagocytic Vacuole) باقی می‌مانند. این ارگانیسم‌ها از طریق ایجاد اختلال در بیان گیرنده‌های مناسب (Appropriate Receptors) در سطح واکوئل فاگوسیتیک از ادغام فاگوزوم با لیـــزوزوم جلوگیری می‌کنند. بنابراین باکتری‌ها می‌توانند

درون فاگوزوم بدون تماس با آنزیم‌های هیدرولیتیک لیزوزوم از طریق تقسیم دوتایی (Binary Fission) تکثیر یابند. دو فرم مورفولوژیک از این باکتری‌ها وجود دارد: اجسام ابتدایی (Elementary Bodies) کوچک (۰/۲ تا ۰/۴ میکرومتر) و اجسام مشبک (Reticulate Bodies) بزرگتر (۰/۸ تا ۱/۵ میکرومتر). چند روز پس از اینکه سلول عفونی گردید، اجسام اولیه در حال تکثیر درون توده‌ای پوشیده با غشاء به نام مورولا (Morulae) تجمع می‌یابند (شکل ۲-۳۱). پیشرفت عفونت منجر به پاره شدن سلول عفونی، آزاد شدن باکتری‌ها و در نتیجه عفونت سلول‌های جدید می‌شود. شناسایی مورولا زمانی که سلول‌ها با رنگ‌های گیمسا (Giemsa) یا رایت (Wright) رنگ آمیزی می‌شوند، یک تست تشخیصی اختصاصی و سریع می‌باشد. هر چند، تعداد نسبتا اندکی از سلول‌های آلوده ممکن است مشاهده شوند، بنابراین یک تست منفی کمک کننده نمی‌باشد.

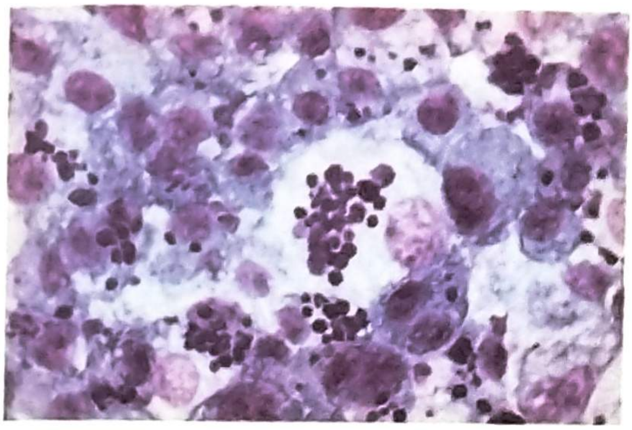
ساختار دیواره سلولی ارلیشیا و آناپلاسما شبیه به باکتری‌های گرم منفی است، با این وجود، این باکتری‌ها فاقد ژن‌های مورد نیاز جهت سنتز پپتیدوگلیکان و لیپوپلی‌ساکارید (LPS) می‌باشند. علاوه بر این، بسیاری از ژن‌های مسیر گلیکولیز (Glycolytic Pathway) نیز وجود ندارند. تعدادی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی میان گونه‌های این جنس‌ها و نیز گونه‌های سایر جنس‌ها مشترک می‌باشند. به همین دلیل، آنتی‌بادی‌هایی با واکنش متقاطع معمولا در تست‌های سرولوژیک یافت می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

موقعیت درون سلولی این ارگانیسم‌ها، آن‌ها را در برابر پاسخ آنتی‌بادی میزبان محافظت می‌کند. با این حال، تولید سایتوکین پیش التهابی متعاقب تحریک باکتریایی، نقش مهمی در فعال‌سازی ماکروفاژها دارد به طوریکه یا مستقیماً روی سلول‌های آلوده اثر می‌کند و یا در هنگام مرحله خارج سلولی روی باکتری‌هایی که توسط آنتی‌بادی اپسونیزه شده اند، تاثیر می‌گذارد.

اپیدمیولوژی

اولین عفونت انسانی ناشی از این ارگانیسم‌ها در ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۸۶ گزارش شد. در



شکل ۲-۳۱. مورولا چندتایی از *ارلیشیا* در سلول‌های کشت بافت DH82.

سال ۲۰۱۷ تقریباً ۸۰۰۰ مورد ارلیشیوز و آناپلاسموز در ایالات متحده گزارش شدند. شیوع این بیماری کمتر از میزان تخمین زده شده می‌باشد، زیرا مطالعات سرولوژیک نشان داده‌اند که آنتی‌بادی‌ها علیه *ارلیشیا چافنسیس* حداقل به اندازه آنتی‌بادی‌های *ریکتزیا ریکتزی* که توزیع جغرافیایی مشابهی دارند، شایع هستند. بیماری *ارلیشیا چافنسیس* در ایالات متحده عمدتا در ایالت‌های آتلانتیک ساحلی (ماریلند، ویرجینیا، نیوجرسی، نیویورک) و میانه غربی (مانند آرکانزاس، میسوری، اوکلاهوما) یافت می‌شود. این مناطق با توزیع جغرافیایی *آمبلیوما آمریکانوم* (کنه لون استار) به عنوان ناقل اصلی مسئول انتقال ارگانیسم، و گوزن دم سفید به عنوان مخزن مهم برای *ارلیشیا چافنسیس*، مطابقت می‌نمایند. دیگر حیواناتی که می‌توانند به عنوان میزبان محسوب شوند شامل، سگ‌های خانگی، روباه‌ها، کایوت‌ها و گرگ‌ها می‌باشند. *ارلیشیا اوینگی* (*E.ewingii*) نسبتاً غیرشایع است و اغلب در میسوری گزارش شده است (جدول ۲-۳۴ را ببینید).

بیماریهای ناشی از *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* عمدتاً در ایالت‌های بالای نیمه غربی (مینسوتا، ویسکونسین) و ایالت‌های آتلانتیک شمال شرقی (ماساچوست، کانکتیکوت، نیویورک، نیوجرسی) یافت می‌شوند. مخازن، پستانداران کوچک (مانند موش‌های پا سفید، سمورچه‌ها، موش‌های صحرایی)، و ناقلین آنها، کنه‌های ایکسودس می‌باشند. بیش از ۹۰ درصد تمام بیماری‌های ناشی از ارلیشیا و آناپلاسما در ایالات متحده آمریکا بین اوایل تا اواسط آوریل و اواخر اکتبر رخ می‌دهند.

انتقال تخمدانی (Transovarian Transmission) *ارلیشیا* و *آناپلاسما* در کنه‌ها رخ نمی‌دهد (برخلاف ریکتزیا و اورینتیا)، بنابراین این باکتری‌ها باید در میزبان‌های مهره‌دار مخزن حفظ شوند. کنه‌ها زمانی که به مرحله نارس (به طور مثال، لارو و شفیره) می‌رسند، با مکیدن خون میزبان آلوده می‌شوند و بعد باکتری را به میزبان پستاندار دیگر (مثلا انسان) در طول وعده خونخواری جدید انتقال می‌دهند. انسان‌ها میزبان تصادفی بوده و بنابراین انتقال در این مرحله به پایان می‌رسد.

بیماری‌های بالینی

ارلیشیوز مونوسیتی انسان

ارلیشیوز مونوسیتی انسان (Human Monocytic Ehrlichiosis) توسط *ارلیشیا چافنسیس* (*E. chaffeensis*) به دنبال عفونی شدن مونوسیت‌های خونی و فاگوسیت‌های تک هسته‌ای در بافت‌ها و اندام‌ها ایجاد می‌شود. تقریبا ۱ تا ۲ هفته بعد از گزش کنه، در بیماران وضعیتی شبیه به آنفولانزا همراه با تب بالا، سردرد، بی قراری و میالژی ایجاد می‌شود. راش دیررس (Late- onest Rash) در ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران (در کودکان نسبت به بالغین شایع‌تر است) ظاهر می‌شود. لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش ترانس آمینازهای سرم در اکثر بیماران ایجاد می‌شود که از حالت خفیف تا شدید متغییر است. هر چند میزان مرگ و میر پایین می‌باشد (۲ تا ۳ درصد)، اما بیش از نیمی از افراد آلوده نیاز به بستری شدن و مراقبت‌های طولانی مدت دارند. یک سندروم سپتیک برق‌آسا (Fulminant Septic Syndrome) (به ویژه در افراد دچار ضعف سیستم ایمنی) ایجاد می‌شود. پاتولوژی این عفونت نامتناسب با تعداد سلول‌های آلوده یا حجم میکروبی موجود در بافت می‌باشد. اعتقاد بر این است که ارلیشیا چافنسیس باعث اختلال در عملکرد فاگوسیت‌های تک هسته‌ای و تنظیم پاسخ التهابی می‌شود. بنابراین پاسخ ایمنی علاوه بر از بین بردن پاتوژن، آسیب بافتی زیادی ایجاد می‌کند.

ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان (سگ)

(Human (Canine) Granulocytic Ehrlichiosis)

ارلیشیا اوینگی (*E. ewingii*) عمدتا سبب بیماری در سگ‌سانان می‌شود، و انسان‌ها به عنوان میزبان‌های تصادفی می‌باشند. از آنجایی که واکنش‌های متقاطع سرولوژی (Serologic Cross-reactivity) بین *ارلیشیا اوینگی* و *ارلیشیا چافنسیس* وجود دارد، تخمین شیوع عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم میزان واقعی آن نمی‌باشد. علامت بالینی شبیه به *ارلیشیا چافنسیس* همراه با تب، سردرد و درد عضلانی است. لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمینازهای سرم نیز دیده می‌شود.

آناپلاسموز انسانی

آناپلاسموز انسانی (Human Anaplasmosis) که قبلاً ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان (Human Granulocytic Ehrlichiosis) نامیده می‌شد، در اثر *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* (*A. phagocytophilum*) به وجود می‌آید (مورد بالینی ۳-۳۴). عمدتا گرانولوسیت‌ها (یعنی نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها) آلوده می‌شوند. این بیماری ۵ تا ۱۰ روز پس از تماس همانند یک بیماری شبه آنفولانزایی با تب بالا، سردرد، بی قراری و میالژی به وجود می‌آید و راش پوستی هم در کمتر از ۱۰ درصد بیماران یافت می‌شود. همانند ارلیشیوز مونوسیتی انسان، لکوپنی، ترمبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمینازهای سرمی در اکثر بیماران مشاهده می‌شود. بیش از نیمی از بیماران نیاز به بستری شدن دارند و عوارض وخیمی خصوصاً نوروپاتی محیطی (مانند، پلی‌نوروپاتی دمیلینه کننده (Demyelinating polyneuropatty) فلج صورت) شایع است. علی رغم شدت بالقوه این بیماری، مرگ و میر در بیماران کمتر از ۱ درصد می‌باشد. همانند عفونت‌های ارلیشیا چافنسیس، پاتولوژی این بیماری به فعال شدن ماکروفاژها وابسته است.

تشخیص آزمایشگاهی

تظاهر بالینی عفونت‌های *ارلیشیا* و *آناپلاسما* اختصاصی نیست و اگرچه توزیع جغرافیایی بیماری، همپوشانی محدودی دارد، اما تست‌های آزمایشگاهی جهت تشخیص نهایی ضروری هستند. آزمایش میکروسکوپی برای تشخیص عفونت‌ها دارای ارزش محدودی می‌باشد، زیرا باکتری‌ها با رنگ آمیزی گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، و تشخیص انکلوزین‌های دورن سلولی (توده‌ها

مورد بالینی ۳-۳۱. آناپلاسموز بالینی انسان

Heller و همکارانش، مردی ۷۳ ســاله که با علائمی همچون تب، ضعف و درد عضلانی پا، به بیمارستان مراجعه کرده بود را شــرح می‌دهند. ۶ روز قبل از ورودش به بیمارستان او به جنوب کارولینا ســفر کرده بود و ۳ روز بعد دچار پادرد شدید، تب بالا و ضعف عمومی شد. به محض ورودش تب، تاکی کاردی و فشار خون بالا در او ظاهر گشــت. کبد و طحالش قابل لمس نبود و بثورات پوســتی در او مشاهده نشــد. کشت در جهت به دست آوردن باکتری، ویروس و قارچ منفی بود. اســمیر خون محیطی اینکلوزیون داخل سیتوپلاســمی در گرانولوســیت‌ها را نشان مــی‌داد که مطرح کننده مورولا بــود. تحلیل و تجزیه واکنش زنجیره پلی‌مراز از نمونه‌های خون در دومین و سومین روز برای DNA *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* مثبت گزارش شد و تشخیص آناپلاسموزیس را تائید کرد. بیمار به طور موفقیت آمیز با ۱۴ روز درمان با داکسی ســایکلین درمان شد، گرچه ضعف عضلانی و درد همچنــان در او باقی ماند. ســرمی که در دوره نقاهت او گرفته شده بود، آناپلاســما مثبت را نشان داد. نکته قابل توجه این اســت که بیمار هیچ گزشی در طول سفرش به یاد نداشت، همچنین طبق مشــاهدات مشخص شــد که مراحل اولیه کنه شامل لارو و شفیره به طور شایع مرتبط با بیماری انسان هستند.

یا ارگانیســم‌ها، مورولا) در رنگ‌آمیزی گیمسا تهیه شده از خون محیطی تنها در هفته اول بیماری مفید است. مورولا در کمتر از ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به ارلیشیوز مونوسیتی انســان و در ۲۵ تا ۷۵ درصد از بیماران مبتلا به آناپلاسموز گرانولوســیتی انســان تشخیص داده می‌شــود. همینطور، اگرچه *ارلیشیا* در آزمایشــگاه در رده‌های سلولی مشخص قابل تکثیر می‌باشــند، اما این روش بســیار مشکل بوده و در اکثر آزمایشگاه‌های بالینی انجام نمی‌شود. متداول‌ترین روش‌ها برای تایید تشــخیص بالینی ارلیشیوز، تست‌های تکثیر داکســی ریبونوکلئیک اســید (NAA) و سرولوژی می‌باشــند. تســت‌های تکثیری DNA اختصاصی‌گونه در برخی از آزمایشــگاه‌های مرجع وجود داشــته و به عنوان تســت‌های تشــخیصی حســاس و اختصاصی برای فرم حــاد بیماری، در نظر گرفته می‌شــوند. یــک افزایش تیتر آنتی‌بــادی معمولا ۳ تا ۶ هفته بعــد از ظهور علائم دیده می‌شود، بنابراین این تســت‌های سرولوژی عمدتاً تأییدی هستند. حساسیت تست‌های NAA و سرولوژی در بیماران دریافت کننده درمان مؤثر، پایین اســت. *ارلیشیا چافنسیس* و *ارلیشــیا اوینگی* ارتباط بســیار نزدیکی با هم داشته و از لحاظ سرولوژیک از هم قابل تمایز نمی‌باشند. اختصاصیت این تست‌های ســرولوژی به وسیله واکنش‌های متقاطع با میکروارگانیســم‌های عامل تب لکه‌ای کوه‌های راکی، تب کیو، بیماری لایم، بروســلوز و عفونت‌های ویروس اپشتین بار به خطر افتاده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران مشــکوک به ارلیشیوز باید با داکسی سایکلین (Doxycycline) درمان شوند. درمان نباید تا رسیدن جواب قطعی آزمایشــگاه به تعویق بیافتد. ریفامپین (Rifampin) برای افرادی که حساس به داکسی سایکلین هستند، تجویز می‌شود. فلوروکینولون‌ها، پنی‌ســیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، کلرامفنیکل، آمینوگلیکوزیدها و ماکرولیدها موثر نمی‌باشند. عفونت از طریق اجتناب از رفتــن به مناطق آلوده به کنه، پوشــیدن لباس محافظتــی و اســتفاده از دور کننده‌های حشــرات قابل پیشگیری است. کنه‌های چسبیده به بدن را باید فورا از بدن جدا کرد. واکسن‌ها در دسترس نیستند.

کوکسیلاسیه (Coxiellaceae)

کوکسیلا بورنتی

کوکســیلا بورنتــی (*C. burnetii*) باکتری‌های گرم منفی هســتند که با رنگ‌آمیزی گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، به صورت داخل سلولی در سلول‌های یوکاریوتی رشد می‌کنند و با بندپایان (مثلا کنه‌ها) در ارتباط می‌باشند. بیماری ایجاد شــونده توســط کوکســیلا بورنتی، تب کیو (Q (query) Fever) می‌باشــد. این نامگذاری به دلیل آنکه تحقیق اولیه روی شیوع بیماری در کارگران کشتارگاهی در استرالیا، نتوانست ارگانیسم ایجادکننده بیماری را شناسایی نماید، انجام شد.

فیزیولوژی و ساختار

دو شکل ســاختاری *کوکســیلا بورنتی* شناسایی شده است: واریانت‌های ســلول کوچک (Small Cell Variants) که نســبت به استرس محیطی (مثلا گرما، خشکی و عوامل شــیمیایی مقاوم می‌باشــند)، واریانت‌های ســلول بزرگ

(Large Cell Variants) که از نظر متابولیکی فرم فعال هستند. علاوه براین، *کوکسیلا بورنتی* شبیه آنچه در برخی باکتریهای گرم منفی دیگر مشاهده می‌شود متحمل تغییر فاز می‌شود. در فاز مشاهده شده در طبیعت (فاز I)، *کوکسیلا بورنتی* یک LPS سالم دارد، با این حال، موتاسیون‌هایی می‌توانند در ژن‌های LPS رخ دهند و منجر به ایجاد مولکولی با لیپید A و قندهای مرکزی اما فاقد خارجی‌ترین قندهای آنتی‌ژن O می‌شود (فاز II). این تغییر فاز جهت درک پیشرفت بیماری و اهداف تشخیصی با اهمیت می‌باشد.

واریانت‌های کوچک سلول به ماکروفاژها و مونوسیت‌ها متصل شده و وارد واکوئل فاگوسیتی می‌شوند. پیشرفت نرمال بعد از فاگوسیتوز بیشتر ارگانیسم‌ها، شامل ادغام فاگوزوم با یک سری از اندوزوم‌ها (وزیکولهای داخل سلولی) است که منجر به کاهش pH داخل سلولی و متعاقب آن ادغام با لیزوزوم‌های حاوی آنزیم های لیتیک می‌شود و در نتیجه سبب مرگ باکتری می‌گردد. این حالت در صورت بلعیدن ارگانیسم‌های فاز II *کوکسیلا بورنتی* رخ می‌دهد، با این حال، *کوکسیلا* فاز I قادر به توقف این فرایند قبل از ادغام لیزوزومی می‌باشد. علاوه براین، ارگانیسم‌ها نیازمند pH اسیدی جهت فعالیت‌های متابولیکی‌شان می‌باشند، که به نوبه خود آنها را از فعالیت‌های کشنده اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت می‌کند.

بیماریزایی و ایمنی

پاتوژن‌های درون سلولی دارای رشد آهسته باید از مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) که یک جزء با اهمیت ایمنی ذاتی است، جلوگیری کنند. *کوکسیلا* قادر است مسیرهای سیگنالینگ سلولی را در جایگاه فاگوستیک خود تنظیم کند، بنابراین مرگ سلولی به تاخیر می‌افتد. توانایی *کوکسیلا بورنتی* در ایجاد بیماری حاد یا مزمن تا حدودی از طریق توانایی ارگانیسم در بقای داخل سلولی مشخص می‌شود. در حضور اینترفرون‌گاما، ادغام فاگوزوم- لیزوزوم اتفاق می‌افتد و منجر به مرگ باکتری می‌شود، با این حال، در عفونت‌های مزمن اینترلوکین ۱۰ توسط سلول میزبان بیش از اندازه تولید می‌شود که در ادغام اختلال ایجاد می‌کند و باعث بقاء داخل سلولی *کوکسیلا بورنتی* می‌شود.

اپیدمیولوژی

کوکسیلا بورنتی در شرایط محیطی سخت، فوق العاده پایدار بوده و می‌تواند برای ماه‌ها تا سال‌ها در خاک و شیر زنده بماند (جدول ۲-۳۴ را ببینید). طیف میزبان‌های *کوکسیلا بورنتی* وسیع بوده و عفونت‌ها در پستانداران، پرندگان، و گونه‌های متعددی از کنه‌ها یافت می‌شوند. حیوانات مزرعه از قبیل گوسفندان، گاوها، بزها و گربه‌ها، سگ‌ها و خرگوش‌های تازه عفونی شده، مخازن اصلی بیماری انسان را تشکیل می‌دهند. باکتری‌ها می‌توانند در جفت دام‌های اهلی آلوده به غلظت‌های بالا برسند. جفت‌های خشک شده و افتاده در روی زمین پس از زایمان و همچنین مدفوع، ادرار و مدفوع کنه می‌تواند خاک را آلوده کرده به نوبه خود اگر این باکتری‌ها در هوا معلق شده و استنشاق گردند، می‌توانند به عنوان یک کانون عفونت به حساب آیند. عفونت‌های انسانی پس از تنفس (Inhalation) ذرات معلق در هوا از یک منبع محیطی آلوده یا، به میزان کمتر شایع، به دنبال مصرف شیر پاستوریزه نشده (Unpasteurized Milk) و یا دیگر فرآورده‌های شیری آلوده، رخ می‌دهد. کنه‌ها نمی‌توانند بیماری را به انسان‌ها منتقل کنند.

تب کیو انتشار جهانی دارد. اگرچه در ایالات متحده آمریکا سالانه کمتر از ۲۰۰ مورد عفونت گزارش می‌شود، اما قطعا این تعداد برآورد ناچیزی از شیوع واقعی این بیماری است. در ایالات متحده عفونت در بین دام‌ها شایع است، اما با این وجود، بیماری علامت‌دار در دام‌ها نادر است. تماس انسان با بیماری به خصوص در مورد گاو چران‌ها، دامپزشکان، و افراد دست اندرکار پروسه‌های مواد غذایی زیاد است و مطالعات تجربی نشان داده‌اند که دوز عفونی *کوکسیلا بورنتی* پایین (۱۰ باکتری یا کمتر) است. از اینرو اکثر عفونت‌های انسانی خفیف یا بدون علامت هستند. این یافته‌ها به وسیله مطالعات سرولوژیک تایید می‌شود، به طوری که نشان داده‌اند اغلب افراد دارای آنتی‌بادی‌های قابل تشخیص، هیچ سابقه‌ای از بیماری ندارند. عفونت‌ها همچنین به علت اینکه تست‌های تشخیصی برای *کوکسیلا بورنتی* مطرح نشده است، اغلب تشخیص داده نمی‌شوند.

بیماری‌های بالینی

اغلب افرادی که با *کوکسیلا بورنتی* برخورد دارند دارای یک عفونت بدون علامت هستند و بیشتر عفونت‌های علامت دار خفیف‌اند و با علائم غیر اختصاصی شبه آنفولانزا با یک تهاجم ناگهانی، تب بالا، خستگی، سردرد و درد عضلانی همراه هستند. کمتر از ۵ درصد افراد آلوده دارای علائم شدید کافی برای نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند. پنومونی، هپاتیت و یا تب‌های مجزا شایع‌ترین علامت‌ها می‌باشند. هپاتیت معمولاً بدون علامت بوده یا فرد دارای تب و افزایش ترانس آمینازهای سرمی می‌باشد. اغلب موارد پنومونی، خفیف بوده و با سرفه خشک، تب، و یافته‌های غیراختصاصی در رادیوگرافی سینه همراه هستند. از لحاظ هیستولوژی، در اکثر بیماران مبتلا به تب کیو حاد، به طور تیپیک، گرانولوم‌های منتشره (Diffuse Granulomas) در ارگان‌های درگیر یافت می‌شوند. تب کیو مزمن (Chronic Q Fever) (علایم بیش از ۶ ماه باقی می‌مانند) ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها پس از تماس اولیه اتفاق بیافتد و تقریبا منحصرا در بیماران دارای شرایط زمینه‌ای از قبیل بیماری دریچه قلبی زمینه‌ای یا سیستم ایمنی سرکوب شده، رخ می‌دهد. شایع‌ترین تظاهر بیماری، اندوکاردیت تحت حاد (Subacute Endocarditis) است و به دلیل فقدان علائم و نشانه‌های اختصاصی می‌تواند از نظر تشخیصی مشکل باشد (مورد بالینی ۴-۳۱). به هرحال، تب کیو مزمن یک بیماری خطرناک با میزان مرگ و میر و عوارض قابل توجه حتی در بیمارانی که تشخیص سریع و درمان مناسب صورت گرفته است، می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

تب کیو به وسیله کشت (به طور متداول انجام نمی‌شود)، سرولوژی یا واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) تشخیص داده می‌شود. کشت می‌تواند در سلول‌های کشت بافت و اخیراً در یک محیط فاقد سلول (Cell-free culture) انجام شود. با این حال، کشت به استثناء آزمایشگاه‌های تحقیقاتی که مجوز کار با این ارگانیسم‌های بسیار مسری را دارند، به ندرت انجام می‌شود. سرولوژی (Serology) متداول‌ترین تست تشخیصی مورد استفاده است. همان

مورد بالینی ۴-۳۱. اندوکاردیت ناشی از کوکسیلا بورنتی

Karakousis و همکاران، شرح می‌دهد که مردی ۳۱ ساله از غرب ویرجینیا توسط کوکسیلا بورنتی دچار اندوکاردیت مزمن شده بود. در آن زمان بیمار را به بیمارستان منتقل کردند، آن مرد تاریخچه بیماریش را این طور شرح می‌دهد: تب در حدود ۱۱ماه، عرق شبانه، سرفه‌های پاروکسیمال، خستگی و کاهش وزن. او آنتی بیوتیک‌های مختلفی را برای درمان برونشیت دریافت کرده بود، اما درمان نشده بود. تاریخچه پزشکی او از لحاظ بیماری قلبی ارثی، دارای اهمیت بود. او در یک مزرعه زندگی می‌کرد و در به دنیا آوردن گوساله‌ها شرکت داشت. آزمایش قلبی او نشان دهنده علامتی مانند مورمور کردن بود، هپاتواسپلنومگالی در او دیده نشد و آنزیم‌های کبدی او بالا رفته بود. همه کشت‌ها از لحاظ باکتری و قارچ منفی بودند. به هر حال تست سرولوژی برای آنتی‌بادی‌های فاز I و II او افزایش آنتی‌بادی‌ها را نشان داد. درمان با داکسی سایکلین و ریفامپین شروع شد و بیمار به سرعت در دوره‌ای از افزایش تب قرار گرفت. گرچه دوره درمان طولانی توصیه شد، اما بیمار دوره درمان را کامل نکرد و به سرعت وارد مرحله علامت دار شد. او همچنین استفاده کردن از دارو هیدروکسی کلروکین را به علت عوارض سمیت کلیوی دارو، رد کرده بود. این بیمار، نماد خطر برای بیمارانی که بیماری قلبی دارند و مشکل در درمان این عفونت‌ها دارند می‌باشد.

طور که قبلا ذکر شد *کوکسیلا بورنتی* دستخوش تغییر فاز می‌شود و این تغییر به وسیله ظهور آنتی‌ژن‌های فاز I و II مشخص می‌شود. آنتی‌ژن‌های فاز I دارای خواص آنتی‌ژنی ضعیفی می‌باشند. روش‌های گوناگونی نظیر تست‌های میکروآگلوتینیشن (Microagglutination)، آنتی‌بادی ایمونوفلورسنت غیر مستقیم (IFA) و الایزا (ELISA) جهت اندازه‌گیری تولید آنتی‌بادی استفاده می‌شوند. IFA یک تست انتخابی برای تب کیو می‌باشد، اگرچه ELISA در بسیاری از آزمایشگاه‌ها استفاده می‌شود و به نظر می‌رسد به همان اندازه هم دارای حساسیت می‌باشد. واکنش‌های متقاطع (Cross-reactions) با بارتونلا که می‌تواند عامل یک بیماری مشابه باشد رخ می‌دهد، بنابراین همه تست‌های سرولوژیک باید شامل آزمایش برای هر دو ارگانیسم باشند. در تب کیو حاد، آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین M (IgM) و IgG اساسا بر علیه آنتی‌ژن‌های فاز II تولید می‌شوند.

تشخیص تب کیو مزمن، توسط اندازه گیری آنتی‌بادی‌های حاصله علیه هر دو آنتی‌ژن فاز I و II تایید می‌شود و در این بین تیترهای مربوطه به آنتی‌ژن فاز I به طور تیپیک بالاتر می‌باشند. تکنیک‌های NAA از قبیل PCR در آزمایشگاه‌های مرجع به کار می‌روند و معمولا برای تشخیص روتین در دسترس نمی‌باشند. علاوه بر این، اگرچه این تست‌ها وقتی نمونه‌های بافتی مورد آزمایش قرار می‌گیرند حساس هستند اما با نمونه‌های سرم حساسیت کم است. تست‌های که بر پایه PCR برای تشخیص عفونت‌های مزمن کوکسیلا بورنتی نیاز نیستند، زیرا این بیماران به طور مشخص دارای سطوح بالایی از آنتی‌بادی‌های موجود می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان عفونت‌های حاد و مزمن *کوکسیلا بورنتی*، از طریق تجربه بالینی صورت می‌گیرد، و بر اساس تست‌های تعیین حساسیت در شرایط آزمایشگاهی نمی‌باشد. فعلا توصیه می‌شود که عفونت‌های حاد به مدت ۱۴ روز با **داکسی‌سایکلین (Doxycycline)** درمان شوند. بیماری مزمن باید برای یک دوره طولانی با یک ترکیب باکتریسیدال از داروهایی همچون، داکسی سایکلین و عامل قلیایی کننده **هیدروکسی کلروکین (Hydroxychloroquine)** درمان شود. فلوروکینولون‌ها (مانند، اوفلوکساسین (ofloxacin) و پفلوکساسین (pefloxacin)) بعنوان جایگزین داکسی‌سایکلین استفاده می‌شوند، ولی نباید برای کودکان و زنان حامله بکار روند.

واکسن‌های سلول کامل غیر فعال شده (Inactivated Whole-cell Vaccines) و واکسن‌های آنتی‌ژن نسبتا خالص شده (Partially Purified Antigen Vaccines) برای تب کیو توسعه یافته‌اند، و نشان داده شده است که واکسن‌های به دست آمده از ارگانیسم‌های فاز I بهترین محافظت را فراهم می‌آورند. واکسیناسیون گله‌های حیوانات مفید به نظر می‌آید مگر این که حیوانات قبلا به طور طبیعی آلوده شده باشند. واکسیناسیون، کوکسیلا را در حیوانات عفونی ریشه‌کن نکرده یا دفع بدون علامت را کاهش نمی‌دهد. همینطور، واکسیناسیون انسان‌ها با واکسن‌های فاز I در صورتی که افراد واکسینه شده آلوده نباشند، محافظت کننده است. واکسیناسیون افراد قبلا آلوده شده جایز نیست، زیرا که تحریک ایمنی می‌تواند منجر به افزایش واکنش‌های زیان آور شود. به همین دلیل، یک واکسن تک دوز (Single-dose Vaccine) بدون تجویز ایمونیزاسیون یاد آور (Booster) توصیه می‌شود.

مطالعه موردی و سوال‌ها

مردی ۴۶ ساله با تاریخچه کاهش وزن (15lb)، عرق شبانه و تب با درجه پایین در طی ۲ ماه گذشته به پزشک مراجعه کرد. بعد از معاینه قفسه سینه، سوفل قلبی دیده شد. پزشک به اندوکاردیت تحت حاد مشکوک شد و سه نوبت کشت خون درخواست شد. بعد از یک هفته انکوباسیون، کشت‌ها منفی بودند.

۱. کدام تست یا تست‌های تشخیصی باید استفاده گردد که اندوکاردیت ناشی از کوکسیلا بورنتی تشخیص داده شود؟
۲. اگر تست‌ها بیماری را تایید کنند، چگونه بیمار این عفونت را کسب کرده است؟
۳. این بیماری چگونه درمان می‌شود؟

پاسخ‌ها

۱. تشخیص عفونت ناشی از *کوکسیلا بورنتی* بوسیله کشت، NAA مبتنی بر PCR یا سرولوژی صورت می‌گیرد. *کوکسیلا* بطور ضعیفی با رنگ گرم، رنگ‌آمیزی می‌شود و ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی در خون یافت می‌شوند، از اینرو این تست هیچ ارزشی در تشخیص ندارد. *کوکسیلا* یک پاتوژن درون سلولی است، از اینرو کشت نیازمند به استفاده از سلولهای کشت بافت می‌باشد. این روش برای پرسنل آزمایشگاهی اندکی خطرناک است، به همین علت آزمایشگاههای نسبتاً اندکی کشت‌ها را انجام می‌دهند. تست‌های PCR برای عفونت‌های حاد حساس و اختصاصی هستند و تست تشخیصی انتخابی در مناطقی که این عفونت‌ها اندمیک هستند، می‌باشد. هرچند، از آنجایی که ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی در خون بیماران مبتلا به اندوکاردیت وجود دارد، حساسیت این تست برای این عفونت ضعیف است. بنابراین سرولوژی، تست انتخابی برای بیماران مبتلا به اندوکاردیت می‌باشد. از آنجایی که این عفونت، یک عفونت مزمن است، تیترهای بالای آنتی‌بادی در زمانی که مظنون به تشخیص هستیم، وجود دارد. *کوکسیلا* در طی تکثیر دچار تغییرات فازی می‌شود، بنابراین آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های هر دو فاز، تحریک خواهند شد. در مبتلایان به اندوکاردیت، تیترهای بالای آنتی‌بادی برعلیه آنتی‌ژنهای فاز I شناسایی می‌شوند. واکنش متقاطع می‌تواند در بیماران مبتلا به عفونت‌های *بارتونلا* ایجاد شود، بنابراین تست‌های سرولوژی خاص باید علیه این راگانیسم انجام گیرد تا این عفونت رد شود.

۲. *کوکسیلا* عفونت‌های زئونوز با حیوانات مزرعه، شامل گوسفند، گاو و بز (شایعترین منبع عفونت‌های انسانی)، ایجاد می‌نماید. حیوانات اهلی بعلاوه خرگوش‌ها همچنین می‌توانند با عفونت‌های انسانی مرتبط باشند. باکتریها در جفت حیوانات آلوده به بالاترین غلظت می‌رسند. جفت‌های خشک شده موجود در زمین بعد از زایمان بعلاوه مدفوع و ادرار می‌توانند خاک را آلوده کنند. باکتریها تقریباً پایدارند و می‌توانند برای مدت طولانی زنده بمانند. انسانها از طریق استنشاق آئروسل‌ها، عفونت‌ها را کسب می‌کنند. کنه‌ها یک منبع مهم برای عفونت‌های حیوانات می‌باشند، اما در عفونت‌های انسانی بی‌اهمیت هستند.

۳. داکسی‌سایکلین برای درمان عفونت‌های *کوکسیلا* مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای عفونت‌های مزمن (همانند این بیمار)، ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها باید استفاده شود، مانند ریفامپین با یا داکسی سایکلین یا تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول. درمان موفقیت‌آمیز به درمان طولانی مدت نیاز دارد.

فصل ۳۲ کلامیدیا

یک دختر ۱۴ روزه با دیسترس تنفسی، کوتاه شدن تنفس، تب و سرفه منقطع خشک فاقد خلط به مرکز مراقبت ویژه کودکان مراجعه مجدد کرده بود. رادیوگرافی‌های قفسه سینه برونکوپنومونی را در سمت راست نشان داد. تشخیص اولیه پنومونی نوزادی کلامیدیایی بود و توسط تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک تأیید شد. اگرچه کلامیدیا تراکوماتیس شناخته‌شده‌ترین عضو در خانواده کلامیدیاسیه می‌باشد، اما کلامیدیا پسیتاسی و کلامیدیا پنومونی نیز ایجاد عفونت انسانی عمده‌ای می‌کنند.

۱. کدام یک از اعضاء خانواده کلامیدیاسیه موجب بیماری تنفسی، بیماری چشمی و بیماری تناسلی می‌شود؟
۲. عدم تحریک سیستم ایمنی توسط کلامیدیا تراکوماتیس سروتایپ A دارای چه جنبه مهمی می‌باشد؟
۳. کدام تست‌های آزمایشگاهی جهت تأیید تشخیص عفونت‌های کلامیدیا مفید هستند؟

پاسخ‌ها

۱. بیماری تنفسی به وسیله *کلامیدیا تراکوماتیس*، *کلامیدیا پسیتاسی* و *کلامیدیا پنومونیه* ایجاد می‌شود. بیماری‌های چشمی و تناسلی به وسیله کلامیدیا تراکوماتیس ایجاد می‌گردند.
۲. کلامیدیا تراکوماتیس سروتایپ A (همچنین سروتایپ‌های B، Ba، C) عامل تراخم می‌باشد. در این بیماری پاسخ التهابی قوی به عفونت‌های عودکننده، ایجاد می‌شود و سرانجام منجر به زخم قرینه و کوری می‌گردد.
۳. مطمئن‌ترین تست‌ها برای تشخیص عفونت‌های ناشی از *کلامیدیا*، تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک اختصاصی گونه می‌باشند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

کلامیدیا تراکوماتیس

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، اجسام ابتدایی و مشبک، تراخم، پنومونی نوزادی، عفونت مجرای ادراری، لنفوگرانولوم ونروم (LGV)، شخص به شخص.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی کوچک هستند.
- انگل درون سلولی اجباری انسان‌ها می‌باشند.
- دو فرم مجزا: اجسام ابتدایی عفونی و اجسام مشبک غیرعفونی دارند.
- آنتی‌ژن لیپوپلی ساکاریدی مشترک گونه‌های کلامیدیا است.
- پروتئین‌های اصلی غشاء خارجی اختصاصی‌گونه هستند.
- دو بیوار مرتبط با بیماری انسان: تراخم و LGV می‌باشند.
- سلول‌های اپی‌تلیال فاقد مژه استوانه‌ای، مکعبی و ترانزیشنال را عفونی می‌کند.
- از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم‌های سلولی جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی

- شایع‌ترین باکتری‌های منتقل شونده از طریق جنسی در ایالات متحده آمریکا هستند.
- تراخم چشمی عمدتا در شمال و زیر صحرای آفریقا، مدیترانه، آسیای جنوبی، آمریکای جنوبی دیده می‌شود.
- شیوع بالای LGV در آفریقا، آسیا و آمریکای جنوبی است.

بیماری‌ها

- اثرات پاتولوژیک تراخم ایجاد شده به وسیله عفونت‌های تکرار شده است.
- بیماری‌ها – به کادر ۱-۳۵ مراجعه کنید.

تشخیص

- کشت بسیار اختصاصی اما نسبتا غیر حساس است.
- تست‌های آنتی‌ژن (آنتی‌بادی فلورسنت

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

مستقیم، آزمایش ایمونوسوربنت متصل شده به آنزیم) نسبتا غیرحساس هستند

- تست‌های تکثیر ملکولی حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست‌هایی هستند که هم‌اکنون در دسترس می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان LGV با داکسی‌سایکلین یا اریترومایسین انجام می‌شود.
- درمان عفونت‌های چشمی و تناسلی با آزیترومایسین یا داکسی‌سایکلین صورت می‌گیرد.
- درمان کونژونکتیویت و پنومونی نوزادان با اریترومایسین انجام می‌شود.
- تجربیات جنسی ایمن و درمان سریع بیمار و شریک‌های جنسی کمک به کنترل عفونت‌ها می‌کند.

LGV، لنفوگرانولوم ونروم.

طبقه‌بندی خانواده کلامیدیاسیه از سال ۱۹۹۹ یعنی زمانی که پیشنهاد شد این خانواده به دو جنس شامل کلامیدیا و کلامیدوفیلا تقسیم شود مورد بحث است. متخصصان این حوزه با توجه به شواهد موجود عنوان می‌کنند که براساس داده‌های توالی‌یابی دِ اُکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) این تقسیم‌بندی رضایت‌بخش نمی‌باشد. این مهم در این فصل ذکر شده است زیرا (۱) در چاپ‌های پیشین این کتاب مرجع به ما توصیه برای استفاده از نام دو جنس شده است، (۲) ما باور داریم که شواهد برای بازگشت به عقب و استفاده از نام کلامیدیا برای همه گونه‌ها در حال کامل شدن است. شاید تنها ارتباط برای دانشجویان آن است که آنها احتمالاً هر دو نام مورد استفاده در نوشته‌های علمی را مشاهده خواهند کرد. از اینرو سه گونه مسئول بیماری انسان هستند که دانشجو باید بداند: کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا (کلامیدوفیلا) پسیتاسی، و کلامیدیا (کلامیدوفیلا) پنومونیه (جدول ۱-۳۲).

کلامیدیاسیه انگل‌های درون سلولی اجباری (Obligate Intracellular Parasites) می‌باشند که زمانی جزء ویروس‌ها در نظر گرفته می‌شدند، به این علت که آن‌ها برای عبور از فیلترهای ۰/۴۵ میکرومتری به اندازه کافی کوچک می‌باشند. به هر حال این ارگانیسم‌ها خصوصیات ذیل از باکتری‌ها را دارا می‌باشند: (۱) دارای غشاهای داخلی و خارجی مشابه باکتری‌های گرم منفی هستند، (۲) هم دارای داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) و هم ریبونوکلئیک اسید (RNA) می‌باشند، (۳) دارای ریبوزوم‌های پروکاریوتی هستند، (۴) پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و لیپیدهای خود را سنتز می‌کنند، و (۵) به آنتی بیوتیک‌های ضد باکتریایی متعدد حساس می‌باشند.

برخلاف سایر باکتری‌ها، کلامیدیاسیه چرخه زندگی منحصر به فردی دارند و دارای فرم‌های عفونی غیر فعال از نظر متابولیکی (اجسام ابتدایی (Elementary Bodies [EBs])) و فرم‌های غیر عفونی فعال از نظر متابولیکی (اجسام مشبک (Reticulate Bodies [RBs])) می‌باشند. خصوصیاتی که سه پاتوژن مهم انسانی در این خانواده را از هم متمایز می‌کنند در جدول (۲-۳۵) خلاصه شده است.

فیزیولوژی و ساختار

بسیار شبیه به یک اسپور (Spore)، اجسام ابتدایی به بسیاری از فاکتورهای نامساعد محیطی مقاوم می‌باشند. اگرچه شواهد اخیر نشان داده که لایه پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی RBs در حال تکثیر وجود دارد، اما این در EBs نشان داده نشده است. حتی اعتقاد بر این است که لایه پپتیدوگلیکان ممکن است در EBs وجود نداشته باشد، آنها دارای هسته متراکم مرکزی هستند که توسط یک غشاء سیتوپلاسمی و غشاء خارجی دو لایه (Double-layer Outer Membrane) احاطه شده است. دیواره سلولی آن‌ها حاوی لیپوپلی ساکارید (LPS) است که در تمام اعضاء این خانواده مشترک می‌باشد. LPS تنها فعالیت اندوتوکسینی ضعیفی دارد. پروتئین غشاء خارجی اصلی (Major Outer Membrane Protein (MOMP)) در دیواره سلولی، یک جزء ساختمانی مهم غشاء خارجی است و برای هر گونه منحصر به فرد می‌باشد. نواحی متغیر در ژن کد کننده این پروتئین در *کلامیدیا تراکوماتیس* یافت شده است و مسئول ایجاد ۱۸ واریانت سرولوژیکی (سروورها (Serovars) نامیده می‌شوند) می‌باشد. همینطور نواحی متغیر در MOMP *کلامیدوفیلا پسیتاسی* یافت شده‌اند، برعکس، MOMP *کلامیدوفیلا پنومونیه* همگون (Homogenous) می‌باشند و تنها یک

سرووار در آن شرح داده شده است. دومین، پروتئین غشاء خارجی بسیار محافظت شده یعنی OMP 2 در تمام اعضاء خانواده کلامیدیاسیه مشترک می‌باشد. این پروتئین غنی از سیستئین (Cysteine–rich Protein) مسئول اتصالات متقاطع دی سولفیدی (Disulfide Cross–links) گسترده می‌باشد که پایداری EBs را فراهم می‌سازد.

EBs نمی‌توانند تکثیر یابند اما عفونی (Infectious) می‌باشند به این معنا که توانایی اتصال به گیرنده‌های سلول میزبان را داشته و سبب تحریک ورود به سلول عفونی شده می‌شوند. در این مکان داخل سلولی، اجسام ابتدایی (EBs) به اجسام مشبک (RBs) تغییر می‌نمایند که این اجسام از نظر متابولیکی فعال بوده و فرم کلامیدیایی تکثیرشونده (Replicating Chlamydial Form) می‌باشند. از آنجایی که اجسام مشبک فاقد پروتئین‌هایی با اتصال متقاطع گسترده می‌باشند از نظر اسمزی شکننده و حساس هستند، با این وجود، آنها به دلیل موقعیت درون سلولی خود از چنین شرایطی در امان می‌باشند.

کلامیدیاها به وسیله مسیرهایی از یک چرخه رشد منحصر بفرد که در داخل سلول‌های میزبان حساس اتفاق می‌افتد، تکثیر می‌یابند (شکل ۱–۳۲). این چرخه هنگامی شروع می‌شود که اجسام ابتدایی (EBs) عفونی (۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومتری) به میکروویلی‌های سلول‌های حساس چسبیده و سپس به وسیله نفوذ فعال وارد سلول میزبان می‌شوند. پس از اینکه آنها وارد شدند، باکتری‌ها در فاگوزوم‌های سیتوپلاسمی (Cytoplasmic phagosomes) جایی که چرخه تکثیر در آن‌ها انجام می‌گیرد، باقی می‌مانند. در صورتی که غشاء خارجی EB دست نخورده باشد، ادغام لیزوزوم‌های سلولی با فاگوزوم حاوی EB، مهار شده و بدین طریق از کشتار درون سلولی جلوگیری می‌شود. اگر غشاء خارجی باکتری آسیب دیده باشد یا باکتری‌ها در اثر حرارت یا پوشیده شدن با آنتی‌بادی‌ها، غیر فعال شده باشند، ادغام

جدول ۱–۳۲. کلامیدیاسیه مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
کلامیدیا (*Chlamydia*)	*chlamydis* به معنی پنهان شدن.
کلامیدیا تراکوماتیس (*C. trachomatis*)	*Trachomatis* به معنی تراخم یا خشن (بیماری تراخم به وسیله گرانوله شدن خشن سطح ملتحمه که منجر به التهاب مزمن و کوری می‌شود، مشخص می‌شود).
کلامیدیا پنومونیه (*C. pneumoniae*)	*pneumonia* یعنی مرتبط با پنومونی.
کلامیدیا پسیتاسی (*C. psittaci*)	*psittacus* به معنی طوطی (بیماری مرتبط با پرندگان).

جدول ۲–۳۲. افتراق کلامیدیاسیه عامل بیماری انسانی

خصوصیات	کلامیدیا تراکوماتیس	کلامیدیا پنومونیه	کلامیدیا پسیتاسی
طیف میزبان	عمدتاً پاتوژن انسانی	عمدتاً پاتوژن انسانی	عمدتاً پاتوژن حیوانی، به ندرت انسان‌ها را آلوده می‌کند.
بیووار	تراخم و LGV	TWAR	بسیار
بیماری‌ها	LGV، تراخم چشمی، بیماری چشمی تناسلی، پنومونی در نوزادان	برونشیت، پنومونی، سینوزیت، فارنژیت، بیماری شریان کرونر (Coronary artery disease)	پنومونی (پسیتاکوز)
مورفولوژی جسم ابتدایی	گرد، فضای پری پلاسمیک کم	گلابی شکل (Pear-shaped)، فضای پری پلاسمیک زیاد	گرد، فضای پری پلاسمیک کم
موفولوژی انکلوزیون بادی	انکلوزیون گرد و منفرد در هر سلول	چندین انکلوزیون یک شکل در هر سلول	چندین انکلوزیون با اندازه متغیر در هر سلول
DNA پلاسمیدی	بلی	خیر	بلی
گلیکوژن رنگ آمیزی شونده با ید در انکلوزیون‌ها	بلی	خیر	خیر
حساسیت به سولفونامیدها	بلی	خیر	خیر

DNA داکسی ریبونوکلئیک اسید؛ *LGV* لنفوگرانولوما ونروم.

می‌یابند، و فاگوزوم با اجسام مشبک انباشته شده که تحت عنوان انکلوزیون (Inclusion) نامیده می‌شود، به آسانی با رنگ‌های هستولوژیک قابل تشخیص می‌باشد. تقریبا ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از عفونت، اجسام مشبک (RBs) به اجسام ابتدایی (EBs) کوچکتر تبدیل می‌شوند و در طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت، سلول لیز شده و باکتری‌های عفونی آزاد می‌گردند.

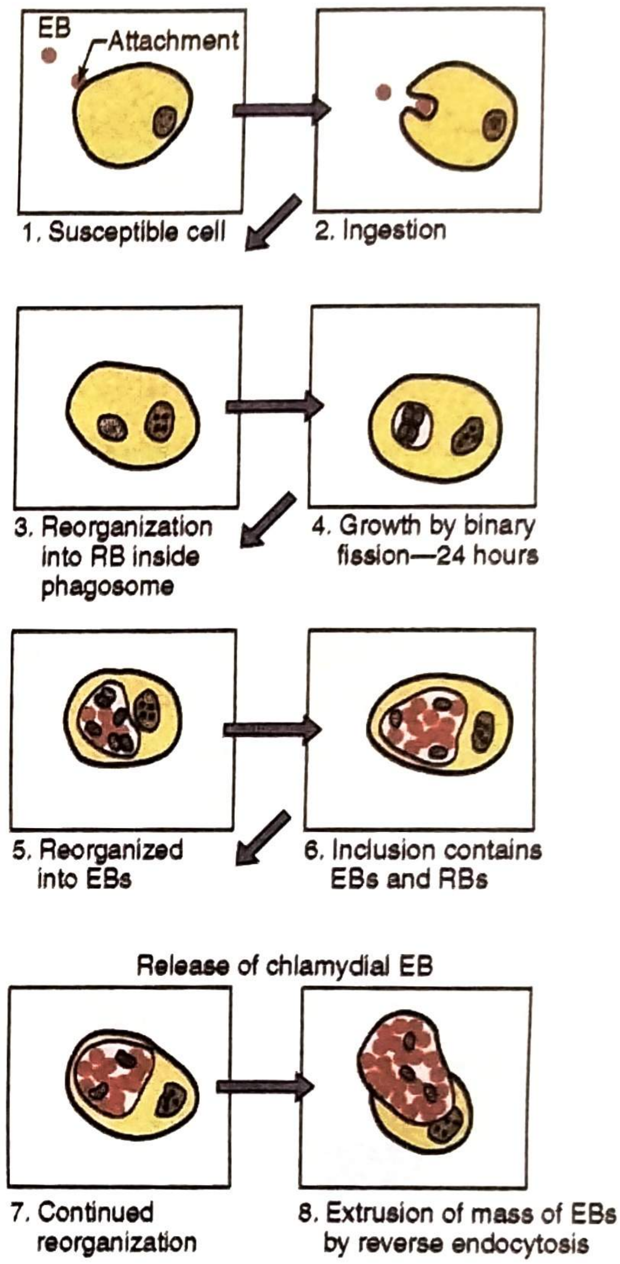
کلامیدیا تراکوماتیس

کلامیدیا تراکوماتیس طیف میزبانی بسیار محدودی داشته و عفونت‌های آن محدود به انسان‌ها می‌باشد (کادر ۱-۳۲). گونه‌های مسئول بیماری انسان به دو بیووار (Biovars): تراکوما (Trachoma) و LGV (لنفوگرانولوما ونروم (Lymphogranuloma Venereum)) تقسیم می‌شوند. این بیووارها بر اساس تفاوت‌های آنتی‌ژنی در پروتئین غشاء خارجی اصلی (Major Outer Membrane Protein (MOMP)) به سرووارهایی تقسیم‌بندی شده‌اند. سرووارهای خاص با بیماری‌های خاصی در ارتباط می‌باشند (جدول ۳-۳۲).

بیماریزایی و ایمنی

طیف سلول‌هایی که *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌تواند آلوده کند، محدود می‌باشند. گیرنده‌ها برای EBs اصولا به سلول‌های اپیتلیال استوانه ای، مکعبی و ترانزیشنال فاقد مژه محدود می‌گردد که بر روی غشاهای مخاطی مجرای ادرار، اندوسرویکس، اندومتر، لوله‌های فالوپ، آنورکتوم، مجرای تنفسی و ملتحمه یافت می‌شوند. سرووارهای LGV تهاجمی‌تر (More Invasive) از دیگر سرووارها می‌باشند زیرا آن‌ها در داخل فاگوسیت‌های تک هسته‌ای (Mononuclear Phagocytes) تکثیر می‌یابند. تظاهرات بالینی عفونت‌های کلامیدیایی به وسیله (۱) تخریب مستقیم سلول‌ها در هنگام تکثیر، و (۲) پاسخ سایتوکین پیش التهابی که آن‌ها تحریک می‌نمایند، ایجاد می‌گردد.

کلامیدیاها به واسطه خراش‌ها یا زخم‌های جزئی کوچک وارد بدن می‌شوند. در LGV ضایعات در غدد لنفاوی زهکشی‌کننده مکان اولیه عفونت تشکیل می‌شوند (شکل ۲-۳۲). تشکیل گرانولوما (Granuloma) یک مشخصه ویژه است. جراحات ممکن است نکروزه گردیده، لوکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر جذب کنند، و باعث انتشار



شکل ۱-۳۲. چرخه رشد کلامیدیا تراکوماتیس. EB، جسم ابتدایی؛ RB ، جسم مشبک.

فاگولیزوزوم و متعاقب آن کشتار باکتریایی رخ می‌دهد. در طی ۶ تا ۸ ساعت پس از ورود باکتری به داخل سلول، اجسام ابتدایی به فرم‌های اجسام مشبک طویل‌تر (۸۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر) و فعال از نظر متابولیکی تبدیل می‌شوند. کلامیدیاسیه انگل‌های انرژی (Energy Parasites) می‌باشند زیرا از آدنوزین تری فسفات سلول میزبان برای تامین انرژی مورد نیاز خود استفاده می‌کنند. برخی از سویه‌ها ممکن است برای تامین اسیدهای آمینه خاص به میزبان وابسته باشند. اجسام مشبک‌ها، همانند سایر باکتری‌ها، توسط تقسیم دوتایی (Binary Fission) تکثیر

کادر ۱-۳۲. کلامیدیاسیه: خلاصه‌های بالینی

کلامیدیا تراکوماتیس

تراخم: پروسه التهابی، مزمن و گرانولوماتوز سطح چشم، باعث زخم قرینه می‌شود، و همراه اسکار، تشکیل پانوس و کوری است.

کونژنکتیویت انکلوزیونی بالغین: پروسه حاد با ترشحات چرکی مخاطی، درماتیت، ارتشاح قرنیه و تشکیل عروق در قرنیه در بیماری‌های مزمن است.

کونژنکتیویت انکلوزیونی نوزادان: پروسه حاد که با ترشحات چرکی مخاطی مشخص می‌شود.

پنومونی شیرخواران: بعد از ۲ تا ۳ هفته دوره کمون، نوزاد دچار رینیت می‌شود، بعد برونشیت با سرفه خشک مشخص ادامه می‌یابد.

عفونت ادراری تناسلی: پروسه حاد که مجاری ادراری تناسلی را با ترشحات چرکی مخاطی مشخص درگیر می‌کند. عفونت‌های بدون علامت در خانم‌ها شایع است.

لنفوگرانولوم ونروم: یک زخم دردناک که در محل عفونت ایجاد شده و خود بخود بهبود می‌یابد، به دنبال آن التهاب و تورم‌های بعدی غدد لنفاوی درناژ کننده محل، رخ می‌دهد سپس به سمت علامت سیستمیک پیشرفت می‌کند.

کلامیدیا پنومونیه

عفونت‌های تنفسی: می‌تواند طیفی از بیماری خفیف و بدون علامت تا پنومونی آتیپیک شدید که نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارد را ایجاد کند.

آترواسکلروز: *کلامیدیا پنومونیه* همراه با پلاک‌های التهابی (Inflammatory plaques) در عروق خونی دیده می‌شود. نقش اتیولوژیک آن در این بیماری هنوز مورد بحث است.

کلامیدیا پسیتاسی

عفونت‌های تنفسی: می‌تواند طیفی از کلونیزاسیون بدون علامت تا برونکوپنومونی شدید با ترشح موضعی سلول‌های التهابی، نکروز و خونریزی را شامل شود.

پاسخ التهابی به بافت‌های مجاور شوند. سپس پارگی غده لنفاوی منجر به تشکیل آبسه‌ها یا مجاری سینوسی (Sinus Tracts) می‌گردد. عفونت ناشی از سرووارهای غیر از LGV در کلامیدیا تراکوماتیس، یک پاسخ شدید التهابی متشکل از نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های پلاسمایی را تحریک می‌کند.

عفونت مصونیت دراز مدت را ایجاد نمی‌کند، ترجیحا، عفونت مجدد، به طور مشخص یک پاسخ التهابی شدید به همراه آسیب بافتی ایجاد می‌نماید. این پاسخ در بیماران مبتلا به عفونت‌های چشمی مزمن، کاهش بینایی و در بیماران مبتلا به عفونت‌های دستگاه تناسلی، اسکار، عقیمی و اختلال جنسی را به دنبال دارد.

جدول ۳-۳۲. طیف بالینی عفونت‌های ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس

بیماری	سرووارها
تراخم	A، B، Ba، C
بیماری مجرای ادراری تناسلی	D-K
لنفوگرانولوم ونروم	L1، L2، L2a، L2b، L3



شکل ۲-۳۲. بیمار مبتلا به لنفوگرانولوم ونروم که سبب ادم لنفاوی وولوار یک طرفه و تورم غدد لنفاوی اینگوئینال (Inguinal Buboes) می‌شود.

اپیدمیولوژی

کلامیدیا تراکوماتیس در سراسر جهان یافت می‌شود و سبب تراخم (کراتوکونژنکتیویت مزمن (Chronic Keratoconjunctivitis))، بیماری چشمی تناسلی، پنومونی و LGV می‌گردد. تراخم در شمال و زیر صحرای آفریقا، خاورمیانه، آسیای جنوبی و آمریکای جنوبی اندمیک است. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده که ۶ میلیون نفر در نتیجه تراخم کور شده‌اند و بیش از ۱۵۰ میلیون نفر نیاز به درمان دارند. تراخم یک عامل منجر شونده به کوری قابل پیشگیری می‌باشد. عفونت غالبا در کودکان رخ می‌دهد که منبع اصلی کلامیدیا تراکوماتیس در مناطق اندمیک هستند. بروز عفونت در بچه‌های با سن بیشتر و بالغین کمتر است، اما با این حال همزمان با پیشرفت

بیماری بروز کــوری در طی بلوغ افزایش می‌یابد. تراخم از چشــم به چشم به وسیله قطرات، دست‌ها، لباس‌های آلوده و مگس‌ها که ســبب انتقال ترشحات چرکی از چشم‌های کودکان آلوده به چشــم‌های کودکان غیر آلوده می‌گردند، منتقل می‌شــوند. به علت اینکه، درصد زیادی از بچه‌ها در مناطق اندمیک *کلامیدیا تراکوماتیس* را در مجرای تنفسی و معدی - روده‌ای خودشان دارند، این پاتوژن ممکن است توسط قطرات تنفســی (Respiratory Droplet) یا توسط آلودگی مدفوعی (Fecal Contamination) نیز منتقل شود. تراخم معمولا در کشورهای اندمیک جایی که شرایط زندگی پر جمعیت بوده و اصول بهداشــتی ضعیف بوده و بهداشت شــخصی مردم پایین است یعنی همه فاکتورهای خطر که انتقال عفونت‌ها را افزایش می‌دهند، اندمیک می‌باشد.

اکثر موارد کونژنکتیویت انکلوزیونــی بالغین (Adult Inclusion Conjunctivitis) ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس در افراد ۱۸ تا ۳۰ ساله رخ می‌دهد و احتمالا عفونت تناسلی قبل از درگیری چشــم بروز می‌کند. اعتقاد بر این است که تلقیح به خــود و تماس دهانی - تناســلی، راه‌های انتقال هستند. شکل ســوم عفونت‌های چشمی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس*، کونژنکتیویت انکلوزیونی نوزادان (Newborn Inclusion Conjunctivitis) اســت، عفونتی که حین عبور نوزاد از کانال زایمانی آلوده کسب می‌شود. تقریبا در ۲۵ درصد از نوزادانی که مادران آن‌ها عفونت‌های تناسلی فعال دارند، کونژنکتیویت ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* ایجاد می‌گردد.

عفونت ریوی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* در نوزادان نیز بروز می‌کند. در ۱۰ تا ۲۰ درصد از نوزادانی که در حین تولــد در معرض عامل بیماریزا قرار می‌گیرند، یک پنومونی بینابینی (Interstitial Pneumonia) منتشر بروز می‌کند.

گمان می‌رود *کلامیدیا تراکوماتیس*، شایع‌ترین بیماری باکتریایــی منتقله از راه جنســی در ایــالات متحده آمریکا باشــد. در سال ۲۰۱۷، بیش از ۱/۷ میلیون مورد عفونت در ایالات متحده گزارش شــد. به هر حال، اعتقاد بر این است که این شــکل کمتر از حد معمول تخمین زده می‌شود زیرا بیشــتر بیماران آلوده یا درمان پزشکی را پیگیری نکرده‌اند و یا بدون تشــخیص اختصاصی درمان شده‌اند. تخمین زده شــد که ۳ میلیون آمریکایی هر ساله عفونی می‌شوند و هر ســال حدود ۵۰ میلیون عفونت جدید در سرتاسر جهان رخ می‌دهد. بیشــترین عفونت‌های دســتگاه تناسلی به وسیله سروتیپ‌های D تا K ایجاد می‌شوند.

LGV یک بیماری مزمن منتقله از راه جنسی است که به وسیله سروتیپ‌های L1، L2، L2a، L2b و L3 *کلامیدیا تراکوماتیس* ایجاد می‌شــود. این بیماری در ایالات متحده آمریکا و دیگر کشــورهای صنعتی به صورت تک گیر رخ می‌دهد ولی در آفریقا، آسیا و آمریکای جنوبی شیوع بالایی دارد. LGV حاد در مردان با فراوانی بیشتر دیده می‌شود، اصولا به علت اینکه عفونت علامت دار در خانم‌ها کمتر شایع است.

بیماری‌های بالینی

تراخم

تراخم یک بیماری مزمن (Chronic Disease) اســت که توســط ســرووارهای A، B، Ba و C ایجاد می‌شود. در ابتدا، بیماران دارای کونژنکتیویــت فولیکولار (Follicular Conjunctivitis) به همراه یک التهاب منتشــر می‌باشــند که تمام ملتحمــه را درگیر می‌کند. همزمان با پیشــرفت کونژنکتویــت، ملتحمه زخمی شــده و باعث می‌شــود که پلک‌های بیمار به داخل برگردد. مژه‌ها به داخل برگشــته، قرنیه را خراشــیده و سرانجام منجر به ایجاد زخم در قرنیه، ایجاد اسکار، تشکیل پانوس (تهاجم عروق به داخل قرنیه) و از دســت دادن بینایی می‌گردد. عــود بیماری تراخم بعد از یک بهبودی ظاهری، امری شــایع اســت، این مسئله را به احتمال زیاد به عفونت‌های تحت بالینی کودکان ســاکن مناطــق اندمیک و مهاجران به ایــالات متحده آمریکا که تراخــم را در دوران کودکی در کشــورهای خود کســب کرده‌اند، نسبت می‌دهند.

کونژنکتیویت انکلوزیونی بالغین

کونژنکیتویــت فولیکولار حاد ناشــی از ســویه‌های *کلامیدیا تراکوماتیس* مرتبط با عفونت‌های تناسلی می‌باشد (ســرووارهای A، B، Ba و D تا K) که در بالغین فعال از لحاظ جنسی به اثبات رسیده است. عفونت توسط ترشحات چرکی مخاط، کراتیت، ترشــحات قرنیــه و گاهی رگ دار شــدن قرنیه مشخص می‌شود. اســکار قرنیه در بیماران با عفونت مزمن مشاهده شده است.

کونژنکتیویت نوزادی

عفونت‌های چشمی همچنین در نوزادان در معرض تماس با کلامیدیا تراکوماتیس در هنگام تولد می‌تواند بروز کند. بعد از یک دوره کمون ۵ تا ۱۲ روزه، پلک‌های نوزاد متورم، پرخون می‌شوند و تخلیه چرکی فراوان ظاهر می‌شود. عفونت‌های درمان نشده ممکن است یک دوره ۱۲ ماه ادامه یابند که در طی آن ایجاد اسکار در ملتحمه و رگ دار شدن قرنیه رخ می‌دهد. نوزادان درمان نشده یا نوزادانی که فقط تحت درمان موضعی قرار می‌گیرند، در خطر ابتلاء به پنومونی *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌باشند.

پنومونی نوزادی

دوره کمون پنومونی نوزادی متغیر است، اما شروع بیماری غالبا ۲ تا ۳ هفته بعد از تولد اتفاق می‌افتد. در چنین نوزادانی در ابتدا رینیت مشاهده می‌شود، که پس از آن سرفه منقطع مشخص (Distinctive Staccato Cough) به وجود می‌آید. نوزاد در تمام مدت بیماری بالینی بدون تب می‌باشد، که این امر می‌تواند برای چندین هفته ادامه یابد. علائم رادیوگرافی عفونت می‌تواند برای ماه‌ها باقی بماند (مورد بالینی ۱-۳۲).

لنفوگرانولوما ونروم چشمی

سروتیپ‌های LGV *کلامیدیا تراکوماتیس* در ایجاد کونژنکتیویت اوکولوگلاندولار پارینود (Parinaud Oculoglandular Conjunctivitis) که یک التهاب ملتحمه که با لنفادنوپاتی نواحی اطراف گوش، فک تحتانی و گردن همراه می‌باشد، دخالت دارند.

عفونت‌های دستگاه ادراری تناسلی

بیشتر عفونت‌های دستگاه تناسلی در زنان، بدون علامت (Asymptomatic) هستند (۸۰ درصد)، اما با وجود این می‌تواند علامت دار باشد. تظاهرات بالینی شامل سرویسیت، اندومتریت، اورتریت، سالپنژیت، بارتولینیت (Bartholinitis) و پری هپاتیت می‌باشد. بیماران بدون علامت مبتلا به عفونت کلامیدیایی به عنوان یک مخزن مهم برای انتشار *کلامیدیا تراکوماتیس* محسوب می‌گردند. ترشحات چرکی مخاط (شکل ۳-۳۲) در بیماران مبتلا به عفونت علامت‌دار که نمونه‌های آن‌ها معمولا دارای ارگانیسم‌های بیشتری در کشت نسبت به نمونه‌های بیماران بدون علامت می‌باشند، دیده می‌شود. اورتریت ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* ممکن است همراه یا بدون عفونت گردنی همزمان به وجود آید (مورد بالینی ۲-۳۲).

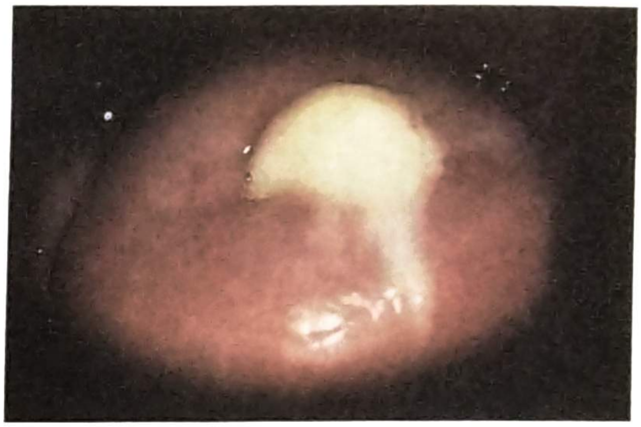
اگرچه اغلب عفونت‌های تناسلی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* در مردان، علامت دار (Symptomatic) هستند، اما ۲۵ درصد عفونت‌های کلامیدیایی در مردان بدون علامت خواهند بود. تقریبا ۳۵ تا ۵۰ درصد از موارد

مورد بالینی ۱-۳۲. پنومونی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس در نوزادان تازه به دنیا آمده

Niida و همکارانش، ۲ نوزاد دختر با پنومونی *کلامیدیا تراکوماتیس* را شرح می‌دهند. نوزاد اولی بعد از ۳۹ هفته از زمان حاملگی مادر توسط زایمان طبیعی بدنیا آمد و نوزاد دوم (به دلیل دیسترس تنفسی) بعد از ۴۰ هفته حاملگی مادر از طریق سزارین به دنیا آمد. نوزادان در وضعیت کاملا خوبی بودند تا اینکه تب و تاکی پنی به ترتیب در مدت ۳ و ۱۳ روز در آن‌ها به وجود آمد. رادیوگرافی قفسه سینه، وجود تراوش در کل ریه‌ها را نشان داد. کشت خون، ادرار، گلو، مدفوع و مایع مغزی نخاعی منفی بود، اما تست‌های آنتی‌ژنی *کلامیدیا تراکوماتیس* از سواب‌های کونژنکتیویت و نازوفارنژیال مثبت شد. این نمونه‌ها حضور پنومونی در نوزادان عفونی با کلامیدیا تراکوماتیس یا نزدیک تولد را نشان داد اگرچه سرفه منقطع خاص شرح داده نشد.

مورد بالینی ۲-۳۲. سندروم رایتر و بیماری التهاب لگن

Serwin و همکارانش، مردی ۳۰ ساله که به بیمارستان دانشگاه با شکایت از خروج ادرار با درد و سوزش در طول ۳ سال، التهاب آلت تناسلی، تورم مفصل و تب مراجعه کرده بود را شرح می‌دهند. همچنین به ضایعات پوستی و تغییرات ناخن نیز اشاره شد. سطح بالایی از آنتی‌بادی‌های *کلامیدیا* وجود داشت، اما تست‌های آنتی‌ژنی و تکثیر اسید نوکلئیک از ترشحات ادراری و ملتحمه برای *کلامیدیا تراکوماتیس* منفی بودند. تشخیص، سندروم رایتر بود که درمان آن با افلوکساسین شروع شد. بهبودی کامل از ضایعات پوستی و علامت‌های اورترال به دست آمد. همسر بیمار نیز با سابقه‌ای از ۲ سال درد شکمی خفیف‌تر، خونریزی و خروج ترشحات از واژن به بیمارستان مراجعه کرد. تشخیص بیماری التهاب لگن (PID) بود و عفونت کلامیدیا تراکوماتیس توسط تست‌های آنتی‌ژنی ادراری و سرویکس (آنتی بادی فلورسنت مستقیم) مثبت گزارش شد. همچنین اسمیر واژن برای تشخیص کلامیدیا تراکوماتیس توسط گردید. این بیماران دارای ۲ عارضه از عفونت‌های دستگاه ادراری و تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس همچون سندروم رایتر و PID می‌باشند.



شکل ۳-۳۲. التهاب چرکی و موکوسی گردن رحم ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس*.

اورتریت غیر گونوکوکی توسط *کلامیدیا تراکوماتیس* ایجاد می‌شود. عفونت توام ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس و نایسریا گونوره نیز محتمل می‌باشد. علائم عفونت کلامیدیایی بعد از درمان موفق سوزاک بروز می‌کند، زیرا دوره کمون طولانی‌تر بوده و آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام مورد استفاده در درمان سوزاک برعلیه *کلامیدیا تراکوماتیس* بی‌تاثیر هستند. اگرچه در بیماران مبتلا به عفونت‌های ادراری کلامیدیایی، اگزودای چرکی کمتری وجود دارد، اما چنین عفونت‌هایی را نمی‌توان به طور قطعی از سوزاک متمایز نمود، بنابراین تست‌های تشخیصی اختصاصی برای هر دو ارگانیسم باید انجام شود.

اعتقاد بر این است که سندروم رایتر (Reiter Syndrome) (اورتریت، کونژنکتیویت، پلی آرتریت و ضایعات جلدی مخاطی) به وسیله عفونت تناسلی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* آغاز می‌شود. هرچند کلامیدیاها از مایع مفصلی این قبیل بیماران جدا نشده اند، اما اجسام ابتدایی (EBs) کلامیدیایی در مایعات مفصلی و نمونه‌های بافتی مردان مبتلا به آرتریت واکنشی اکتسابی از طریق جنسی، یافت می‌گردند. این بیماری معمولا در مردان سفید پوست جوان رخ می‌دهد. تقریباً ۵۰ تا ۶۵ درصد بیماران مبتلا به سندروم رایتر دارای یک عفونت تناسلی کلامیدیایی در آغاز آرتریت می‌باشند، و مطالعات سرولوژیک نشان می‌دهد که بیشتر از ۸۰ درصد مردان مبتلا به سندروم رایتر دارای نشانه‌ای از عفونت پیشین یا همزمان با *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌باشند.

لنفوگرانولوما ونروم

بعد از یک دوره کمون ۱ تا ۴ هفته ای، ضایعات اولیه در محل عفونت (مثلا آلت تناسلی مردان، مجرای ادراری، سر آلت تناسلی مرد، پوست بیضه، دیواره واژن، سرویکس، دهانه واژن) در بیماران مبتلا به LGV ظاهر می‌شود. ضایعه (پاپول یا زخم) بعلت اندازه کوچک، فقدان درد، و بهبودی سریع، اغلب از نظر دور می‌ماند. فقدان درد، این زخم‌ها را از زخم‌های موجود در سیفلیس و عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس متفاوت می‌سازد. بیمار ممکن است تب، سردرد و درد عضلانی را در زمان بروز ضایعه داشته باشد.

مرحله دوم عفونت توسط التهاب و تورم غدد لنفاوی زهکشی کننده محل عفونت اولیه مشخص می‌شود. غدد اینگوئینال شایع‌تر از همه درگیر و دردناک شده و خیارک‌های با اندازه‌های متغیر (Fluctuant Buboes) تدریجا بزرگ شده که می‌توانند پاره شوند و تشکیل فیستول‌های تخلیه شونده را بدهند. تظاهرات سیستمیک شامل تب، لرز، بی‌اشتهایی، سردرد، مننژیت، درد عضلانی و درد مفصل می‌باشند.

پروکتیت (Proctitis) در زنان مبتلا به LGV شایع است که در نتیجه انتشار لنفاوی از سرویکس یا واژن می‌باشد. پروکتیت در مردان پس از آمیزش مقعدی یا در نتیجه انتشار لنفاتیک از مجرای ادرار توسعه می‌یابد. LGV درمان نشده ممکن است در این مرحله بهبودی یابد یا به فاز زخمی شونده مزمن پیشرفت کند که در این مرحله زخم‌های تناسلی، فیستول‌ها، تنگی مجرا یا الفانتیازیس تناسلی (Genital Elephantiasis) توسعه می‌یابد.

تشخیص آزمایشگاهی

عفونت *کلامیدیا تراکوماتیس* (۱) بر اساس یافته‌های سایتولوژیک، سرولوژیک یا کشت دادن، (۲) از طریق تشخیص مستقیم آنتی‌ژن در نمونه‌های بالینی، و (۳) از طریق استفاده از تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک، می‌تواند تشخیص داده شود. حساسیت هر روش به تعداد جمعیت بیمار تحت آزمایش، محلی که نمونه‌گیری انجام شده و ماهیت بیماری بستگی دارد. برای مثال، تشخیص عفونت‌های علامت دار عموما ساده‌تر از تشخیص عفونت‌های بدون علامت می‌باشد، زیرا کلامیدیاهای بیشتری در نمونه بیمار

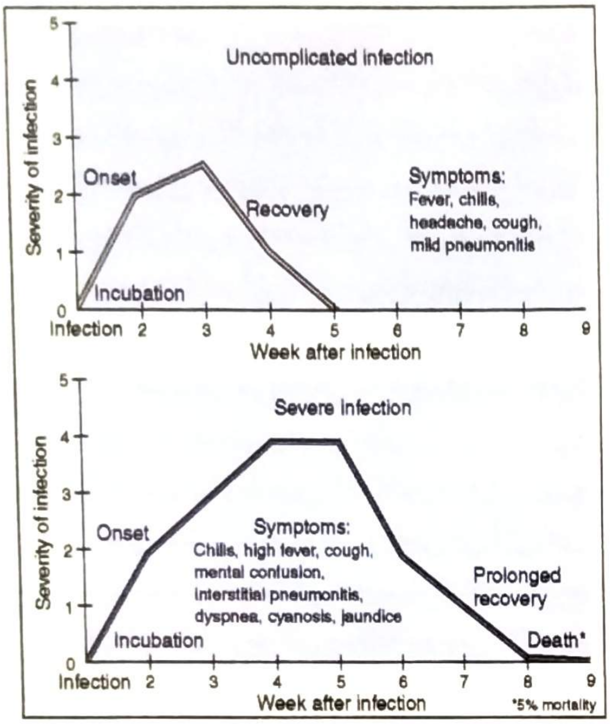
علامت دار وجود دارد. کیفیت نمونه نیز مهم است. اگرچه ممکن است بدیهی به نظر رسد، اما نمونه‌ها باید از محل درگیر شده گرفته شوند (مانند، مجرای ادرار، سرویکس، رکتوم، اوروفارنکس، ملتحمه) و نباید از چرک یا یک اگزودای واژینال (جایی که ارگانیسم‌های نسبتاً کمی وجود دارند) جمع‌آوری شوند. کلامیدیا سلول‌های استوانه‌ای یا استوانه‌ای پوشش دار را آلوده می‌نماید، بنابراین باید نمونه‌های اندوسرویکس، و نه نمونه‌های واژن، جمع‌آوری گردد. تخمین زده می‌شود که یک سوم از نمونه‌های ارائه شده برای بررسی در بیماران مشکوک به عفونت کلامیدیا نامناسب می‌باشند.

شناسایی آنتی‌ژن

دو روش رایج که برای تشخیص آنتی‌ژن‌های کلامیدیایی در نمونه‌های بالینی به کار می‌روند شامل رنگ آمیزی ایمونوفلورسانس مستقیم (Direct Immunofluorescence Staining) با آنتی‌بادی‌های منوکلونال کونژوگه با فلورسئین (شکل ۴-۳۲) و آزمایش‌های ایمونوسوربنت متصل‌شده به آنزیم (Enzyme-linked Immunosorbent Assays) می‌باشند. در هر دو سنجش، آنتی‌بادی‌هایی به کار می‌روند که بر علیه MOMP کلامیدیایی یا LPS دیواره سلولی تهیه شده‌اند. به علت این که عوامل آنتی‌ژنی بر روی LPS ممکن است با دیگر باکتری‌ها به ویژه آنهایی که در نمونه‌های مدفوعی وجود دارند، مشترک باشد، تست‌هایی که هدف آنها آنتی‌ژن LPS می‌باشد، کمتر اختصاصی می‌باشند. حساسیت هر روش آزمون بسیار متفاوت گزارش شده است، اما هیچ یک حساسیت کشت و تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک را ندارند، به ویژه اگر نمونه‌های مجرای ادرار مربوط به مردان یا نمونه‌های بیماران فاقد علامت مورد استفاده قرار گیرد. نمونه‌های بیماران بدون علامت مشکل‌زا است، زیرا ممکن است آن‌ها دارای تعداد نسبتا اندکی کلامیدیا باشند.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های تکثیری اسید نوکلئیک (Nucleic Acid Amplification Tests [NAATs]) تست انتخابی جهت تشخیص عفونت‌های کلامیدیاها است (معمولاً ۹۰ تا ۹۸ درصد حساس و بسیار اختصاصی گزارش شده‌اند). در ابتدا



شکل ۴-۳۲. دوره زمانی عفونت کلامیدیا پسیتاسی.

ادرار فردی که دچار التهاب مجرای ادراری است باید تخلیه شود و مجاری ادراری آن بایستی خالی باشد. باید دقت شود مهار کننده‌ها (مانند ادرار) در واکنش باقی نمانده باشد و از آلودگی متقاطع نمونه‌ها باید جلوگیری شود.

کشت

جداسازی *کلامیدیا تراکوماتیس* در کشت سلولی اختصاصی‌ترین روش (Most Specific Method) تشخیص عفونت‌های *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌باشد، اما در مقایسه با تکنیک‌های تکثیر اسید نوکلئیک (NAA) نسبتا غیرحساس (Insensitive) است. این باکتری‌ها طیف محدودی از رده‌های سلولی را آلوده می‌کنند، همانطور که طیف اندکی از سلول‌ها را در بدن موجود زنده آلوده می‌کنند. علی‌رغم این پیشرفت‌ها، اگر نمونه‌های نامناسبی مورد استفاده قرار گیرند و اگر در حین انتقال نمونه، کلامیدیا از بین برود، حساسیت کشت کاهش خواهد یافت. برآورد شده است که حساسیت یافته‌های حاصل از نمونه اندوسرویکس ممکن است فقط ۷۰ تا ۸۵ درصد باشد.

شناسایی آنتی‌بادی

تست سرولوژی در تشخیص عفونت‌های ادراری-تناسلی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* در بالغین از ارزش محدودی برخوردار است، زیرا تست نمی‌تواند بین عفونت‌های اخیر و گذشته تمایز قائل شود. افزایش قابل توجه در مقادیر آنتی‌بادی می‌تواند مفید باشد، ولی این افزایش نمی‌تواند برای یک ماه یا بیشتر مشاهده شود، به خصوص در بیمارانی که درمان آنتی‌بیوتیکی دریافت می‌کنند. همچنین تست‌هایی که برای ارزیابی آنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبولین M (IgM) به کار می‌روند معمولاً مفید نیستند زیرا در جوانان و بالغین این آنتی‌بادی‌ها ممکن است قابل شناسایی نباشند. البته در این مورد آنتی‌بادی‌های IgM در نوزادان مبتلا به پنومونی کلامیدیایی (Chlamydial pneumonitis) یک استثناء است.

تست‌های آنتی‌بادی برای تشخیص LGV می‌توانند مفید باشند. بیماران آلوده پاسخ آنتی‌بادی شدیدی ایجاد می‌کنند که می‌توان توسط تست فیکساسیون کمپلمان (Complement Fixation [CF])، میکروایمونوفلورسانس (Microimmunofluorescence [MIF])، یا آنزیم ایمونواسی (Enzyme Immunoassay [EIA]) آن را تشخیص داد. تست CF علیه آنتی‌ژن‌های LPS اختصاصی جنس، طراحی شده است، بنابراین نتایج مثبت (یعنی افزایش ۴ برابر در تیتر یا یک تیتر واحد بزرگتر یا مساوی ۱:۲۵۶) به میزان زیادی دلالت بر LGV می‌باشد. تایید به واسطه تست MIF (MIF test) که بر علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی گونه و اختصاصی سرووار (MOMPهای کلامیدیایی [Chlamydial MOMPs]) به کار گرفته می‌شود، انجام می‌گیرد. همانند تست‌های فیکساسیون کمپلمان، تست‌های EIA نیز اختصاصی جنس هستند. فایده این تست‌ها به این دلیل است که انجام آن‌ها از نظر تکنیکی زحمت کمتری دارد، با این وجود نتایج حاصل از این تست‌ها باید توسط MIF تایید شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

توصیه شده است که بیماران مبتلا به LGV با داکسی سایکلین به مدت ۲۱ روز تحت درمان قرار گیرند. در بچه‌های زیر ۹ سال، زنان باردار و بیمارانی که قادر به تحمل داکسی سایکلین نمی‌باشند، توصیه می‌شود که درمان با اریترومایسین انجام گیرد. عفونت‌های چشمی و تناسلی در بالغین را باید با یک دوز آزیترومایسین یا داکسی سایکلین برای مدت ۷ روز درمان کرد. کونژنکتیویت و پنومونی نوزادی را باید با اریترومایسین به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز درمان کرد.

پیشگیری از عفونت‌های کلامیدیا تراکوماتیس مشکل است، زیرا جمعیت ساکن مناطق با بیماری اندمیک اغلب از نظر دسترسی به مراقبت‌های پزشکی با محدودیت روبرو هستند. کوری مرتبط با مراحل پیشرفته تراخم می‌تواند تنها توسط درمان فوری بیماری در مراحل اولیه و جلوگیری از تماس مجدد با ارگانیسم، جلوگیری گردد. هرچند، درمان می‌تواند در اشخاصی که در مناطق اندمیک بیماری زندگی می‌کنند، موفقیت آمیز باشد، از بین بردن کامل بیماری در بین یک جمعیت و پیشگیری عفونت‌های مجدد مشکل می‌باشد، مگر این که این شرایط بهداشتی بهبود یابند. با استفاده از فعالیت‌های جنسی ایمن و درمان فوری بیماران علامت دار و شریک‌های جنسی آن‌ها می‌توان از بروز کونژنکتیویت و عفونت‌های تناسلی ناشی از کلامیدیا پیشگیری کرد.

مورد بالینی ۳-۳۲. پسیتاکوز در مردی که از قبل سالم بوده

Scully و همکاران، مردی ۲۴ ساله با اختلالات تنفسی حاد که به بیمارستان محل شان مراجعه کرده بود را شرح می‌دهند. چند روز قبل از بستری شدن او دچار گرفتگی بینی، میالژی، سرفه خشک، ناراحتی خفیف تنفسی، و سردرد می‌شود. قبل از ورود او به بیمارستان، او دچار سرفه شدیدتری می‌شود و درد پلوریتیک، تب، لرز و اسهال در او توسعه می‌یابد. رادیوگراف‌ها وجود سفتی در قسمت بالایی لوب راست و اینفیلتراسیون لکه‌ای در قسمت پایین لوب چپ ریه را تشخیص دادند. علی رغم درمان آنتی بیوتیکی با اریترومایسین، داکسی سیلین، سفتریاکسون و ونکومایسین، وضعیت ریوی او پس از ۷ روز بهبود نیافت و او از بیمارستان به مدت ۱ ماه مرخص نشد. تاریخچه دقیق او نشان داد که این مرد در اوقات فراغت در معرض طوطی‌هایی موجود در سالن هتل، قرار می‌گرفت. توسط تست‌های سرولوژی و کشت ارگانیسم، پنومونی *کلامیدیا پسیتاسی* تشخیص داده شد.

کلامیدیا پنومونیه

کلامیدیا پنومونیه (*C. pneumoniae*) اولین بار از ملتحمه یک کودک در تایوان جدا گشت. در ابتدا این عامل را یک سویه پسیتاکوز (Psittacosis Strain) در نظر گرفتند زیرا مورفولوژی انکلوزیون‌های تولید شده در کشت سلولی مشابه این ارگانیسم بود. با این حال، بعدا نشان داده شد که ایزوله تایوانی (TW-183) از نظر سرولوژیکی با یک ایزوله فارنژیال معرفی شده به نام AR-39 ارتباط داشته و با سوش‌های پسیتاکوز مرتبط نیست. این ارگانیسم جدید در ابتدا TWAR (نام خود را از دو ایزوله اولیه گرفته است) نامیده شد، بعدا به عنوان *کلامیدیا پنومونیه* تقسیم بندی گردید، و در نهایت در جنس *کلامیدیا* جای گرفت. فقط یک سروتیپ (TWAR) مشخص شده است. عفونت از طریق ترشحات تنفسی منتقل می‌شود و هیچ مخزن حیوانی شناخته نشده است.

کلامیدیا پنومونیه یک **پاتوژن انسانی (Human Pathogen)** که سبب ایجاد برونشیت، پنومونی، فارنژیت و سینوزیت می‌شود. اعتقاد بر این است که عفونت‌ها به صورت فرد به فرد از طریق ترشحات تنفسی انتقال می‌یابد. شیوع عفونت‌ها، بسیار بحث برانگیز است و گزارشات وسیع متفاوتی در مقالات ارائه شده است، که بخش اعظمی از آن به دلیل تفاوت قابل توجه در روش‌های تست تشخیصی می‌باشد. اعتقاد بر این است که اغلب عفونت‌های *کلامیدیا پنومونیه* بدون علامت یا خفیف بوده و یک سرفه پایدار یا بی حالی و کسالت ایجاد می‌کنند. اغلب بیماران نیاز به بستری شدن در بیمارستان ندارند. بیشتر عفونت‌های شدید دستگاه تنفسی به طور تیپیک یک لوب منفرد از ریه‌ها را درگیر می‌کنند. این عفونت‌ها را نمی‌توان از سایر پنومونی‌های آتیپیک، از قبیل پنومونی‌های ناشی از *مایکوپلاسما پنومونیه* (*Mycoplasma pneumoniae*)، *لژیونلا پنوموفیلا* (*Legionella pneumophila*) و نیز ویروس‌های تنفسی تمایز داد.

نقش *کلامیدیا پنومونیه* در بیماریزایی آترواسکلروز هنوز مشخص نشده است. اما ثابت گردیده که *کلامیدیا پنومونیه* توانایی این را دارد که سلول‌های عضله صاف، سلول‌های اندوتلیال سرخرگ کرونری و ماکروفاژها را عفونی کرده و در آن‌ها رشد نماید. وجود ارگانیسم همچنین در نمونه‌های بیوپسی ضایعات آترواسکلروز از طریق روش‌های کشت، تکثیر واکنش زنجیره پلی‌مراز، رنگ آمیزی ایمونوهیستولوژیک، میکروسکوپ الکترونی و همچنین در هیبریداسیون در جا اثبات شده است. از اینرو ارتباط *کلامیدیا پنومونیه* با ایجاد ضایعات آترواسکلروز (Atherosclerotic) آشکار است. آنچه در این میان مشخص نیست، نقش ارگانیسم در توسعه آترواسکلروز می‌باشد. اعتقاد بر این است که این بیماری از یک پاسخ التهابی به عفونت مزمن منجر می‌شود، اما با این حال این موضوع هنوز ثابت نشده است.

تشخیص عفونت‌های *کلامیدیا پنومونیه* مشکل می‌باشد. ارگانیسم‌ها در رده‌های سلولی مورد استفاده جهت جداسازی *کلامیدیا تراکوماتیس* رشد نمی‌کنند، با وجود این که *کلامیدیا پنومونیه* در رده سلولی HEp-2 (HEp-2 Cell Line) رشد می‌کند، اما این رده سلولی در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. شناسایی *کلامیدیا پنومونیه* با استفاده از NAATs موفقیت آمیز بوده است، با این وجود اختلاف درون آزمایشگاهی واضحی بین آزمایشگاه‌هایی که از این آزمون‌ها استفاده می‌کنند گزارش شده است. تست میکروایمونوفلوروسنس (MIF) تنها تست قابل قبول برای تشخیص سرولوژیکی می‌باشد. معیار برای تشخیص عفونت *کلامیدیا پنومونیه* حاد، تیتر IgM منفرد بیشتر از ۱۶ یا یک افزایش ۴ برابر در تیتر IgG می‌باشد. تنها افزایش تیتر IgG فاقد ارزش می‌باشد. از آنجاییکه تیتر IgG ۶ تا ۸ هفته پس از عفونت بالا می‌رود، تست‌های سرولوژیک دارای ارزش کمی برای تشخیص عفونت حاد می‌باشند.

ماکرولیدها (اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین)، داکسی سایکلین یا لووفلوکساسین جهت درمان عفونت‌های *کلامیدیا پنومونیه* مورد استفاده قرار می‌گیرند، اگرچه مدارک تایید کننده استفاده از آن‌ها محدود می‌باشد، کنترل تماس با کلامیدیا پنومونیه احتمالا مشکل می‌باشد چون باکتری در همه جا وجود دارد.

کلامیدیا پسیتاسی

کلامیدیا پسیتاسی (*C. psittaci*) عامل پسیتاکوز (Psittacosis) (تب طوطی (Parrot Fever)) بوده که

می‌تواند به انسان‌ها نیز منتقل شود. از آنجائی که این بیماری اولین بار در طوطی‌ها مشاهده گردید، از اینرو پسیتاکوز نامیده شد (*psittakos* کلمه یونانی به معنی طوطی می‌باشد). با این حال در حقیقت تقریبا تمام گونه‌های پرنده، عمدتا مخزن طبیعی (Natural Reservoir) *کلامیدیا پسیتاسی* بوده و از اینرو این بیماری به صورت کلی‌تر به نام اورنیتوز (Ornithosis) در نظر گرفته شده است (از کلمه یونانی *ornithos* به معنای پرنده گرفته شده است). سایر حیوانات از قبیل گوسفندان، گاوها، بزها و همچنین انسان‌ها نیز می‌توانند آلوده شوند. ارگانیسم در خون، بافت‌ها، مدفوع و پرهای پرندگان آلوده که ممکن است بیمار بوده یا حتی سالم به نظر برسند، وجود دارد (مورد بالینی ۳-۳۲).

عفونت از طریق راههای مجرای تنفسی ایجاد شده و سپس باکتری‌ها به سلول‌های رتیکولواندوتلیال کبد و طحال انتشار می‌یابند. ارگانیسم‌ها در این مکان‌ها تکثیر یافته و ایجاد نکروز موضعی می‌کنند. سپس در اثر گسترش خونی، در ریه و سایر اندام‌ها تکثیر می‌شوند، که این عامل سبب بروز یک پاسخ التهابی لنفوسیتی در فضاهای آلوئولی و بینابینی می‌گردد. در این مکان‌ها ادم، ضخیم شدن دیواره آلوئلی، انفیلتراسیون ماکروفاژها، نکروز و گاهی نیز خونریزی وجود دارد. پلاک‌های مخاطی در برونشیول‌ها توسعه یافته، باعث سیانوز و آنوکسی می‌شوند.

کمتر از ۲۵ مورد بیماری همه ساله در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌شوند و اغلب عفونت‌ها در بالغین اتفاق می‌افتد. با این حال این تعداد بی شک کمتر از میزان واقعی شیوع بیماری می‌باشد، زیرا (۱) عفونت‌های انسانی ممکن است بدون علامت یا خفیف باشند، (۲) تماس و قرار گرفتن در معرض یک پرنده آلوده، ممکن است در تشخیص مورد شک قرار نگیرد، (۳) ممکن است از سرم دوره نقاهت به منظور تایید تشخیص بالینی نمونه‌گیری نشود، و (۴) ممکن است درمان آنتی بیوتیکی، آنتی‌بادی را تضعیف کند. علاوه بر این، از آنجاییکه واکنش‌های متقابل سرولوژیک با *کلامیدیا پنومونیه*، وجود دارد، برآوردهای اختصاصی از شیوع بیماری غیرقابل اعتماد بوده، مگر اینکه تست تشخیصی قاطعی، ارائه گردد.

باکتری معمولا از طریق تنفس مدفوع خشک شده، ادرار و ترشحات تنفسی مربوط به پرندگان خانواده طوطی (مانند طوطی‌ها، طوطی‌های دم دراز، طوطی‌های بزرگ آمریکایی، طوطی‌های کاکل دار) به انسان‌ها منتقل می‌گردند. انتقال شخص به شخص نادر است. دامپزشکان، نگهبانان باغ وحش، کارکنان فروشگاه حیوانات دست آموز و کارمندان پرورش تولید ماکیان، در خطر بالاتر این عفونت قرار دارند.

بیماری بعد از یک دوره انکوباسیون ۵ تا ۱۴ روز توسعه یافته و معمولا به صورت سردرد، تب بالا، لرز، بی قراری، میالژی ظاهر می‌شود (شکل ۴-۳۲ را ببینید). علایم ریوی شامل یک سرفه بدون خلط، خس خس سینه و سفت شدن بافت ریه است. درگیری سیستم عصبی مرکزی متداول است که معمولا شامل سردرد می‌باشد، ولی آنسفالیت، کما، تشنج و مرگ ممکن است در مراحل شدیدتر موارد درمان نشده اتفاق بیافتد. بیماران ممکن است از علایم مجرای گوارشی از قبیل تهوع، استفراغ و اسهال رنج ببرند. سایر علائم سیستمیک شامل کاردیت، هپاتومگالی، اسپلنومگالی و کراتوکونژنکتویت فولیکولار می‌باشند.

پسیتاکوز معمولا بر اساس یافته‌های سرولوژیک تشخیص داده می‌شود. وجود یک افزایش چهار برابر در تیتر، که از روش تست CF سرم‌های دوره حاد و نقاهت به دست می‌آید، دلالت بر عفونت کلامیدیا پسیتاسی دارد، اما به منظور تایید تشخیص، باید تست MIF اختصاصی گونه (Species-specific MIF) نیز انجام شود. *کلامیدیا پسیتاسی* می‌تواند در کشت سلولی (مثلا استفاده از سلول‌های L (L Cells)) پس از ۵ تا ۱۰ روز انکوباسیون ایزوله شود، هر چند این روش در آزمایشگاه‌های بالینی به ندرت انجام می‌شود.

عفونت می‌تواند به طور موفقیت‌آمیز با داکسی سایکلین یا ماکرولیدها درمان شود. انتقال شخص به شخص به ندرت اتفاق می‌افتد، بنابراین جدا کردن بیمار و درمان پیشگیری‌کننده برای تماس‌ها ضروری نمی‌باشد. پسیتاکوز فقط از طریق کنترل عفونت‌ها در پرندگان اهلی و دست آموز وارداتی، می‌تواند جلوگیری شود. چنین کنترلی به وسیله درمان پرندگان با کلروتتراسایکلین هیدروکلراید به مدت ۴۵ روز می‌تواند موفقیت‌آمیز باشد. در حال حاضر واکسنی برای این بیماری وجود ندارد.

مطالعه موردی و سئوال‌ها

یک مرد جوان ۲۲ ساله دارای سابقه درد مجرای ادرار و تخلیه چرک که بعد از تماس جنسی نامشروع شروع شده بود، به بخش اوژانس مراجعه کرد. رنگ‌آمیزی مواد ترشحی، تعداد زیادی دیپلوکوک گرم منفی مشابه به *نایسریا گونوره* را نشان داد. این بیمار با پنی‌سیلین درمان شده و روانه منزل گردید. بیمار در حالی که از یک ترشح آبکی و مداوم از مجرای ادراری شکایت داشت به بخش اورژانس بازگشت. در رنگ‌آمیزی مواد ترشحی، گلبول‌های سفید فراوانی دیده شد اما هیچ ارگانیسمی مشاهده نگردید. کشت ترشحات برای *نایسریا گونوره* منفی بوده ولی از نظر کلامیدیا تراکوماتیس مثبت بود.

۱. چرا پنی‌سیلین روی مقابل کلامیدیا بی‌تاثیر است؟ برای درمان این بیمار چه آنتی‌بیوتیکی را می‌توان به کار برد؟

۲. چرخه رشد کلامیدیا را شرح دهید؟ چه خصوصیات ساختاری باعث تطبیق اجسام ابتدایی و اجسام مشبک (EBs و RBs) با محیط خود می‌گردد؟

۳. تفاوت‌های میان سه گونه از اعضاء خانواده کلامیدیاسه که باعث ایجاد بیماری در انسان می‌شوند را بیان کنید؟

۴. کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پنومونیه و کلامیدیا پسیتاسی هر یک عامل بروز عفونت‌های دستگاه تنفس می‌باشند جمعیت بیمارانی که بیشتر از همه عفونی می‌شوند را توصیف کنید و اپیدمیولوژی این عفونت‌ها را شرح دهید؟

پاسخ‌ها

۱. قبلاً تصور بر این بود که کلامیدیاها به دلیل نداشتن لایه پپتیدوگلیکان به آنتی‌بیوتیک‌های فعال روی دیواره سلولی مقاوم هستند، با این وجود، پپتیدوگلیکان در RBs تکثیرشونده به صورت فعال شرح داده شده است. احتمالاً دلیل آنکه این آنتی‌بیوتیک‌ها غیرمؤثر هستند آن است که آنها نمی‌توانند به پپتیدوگلیکان هدف دسترسی پیدا کنند. این عفونت بیمار می‌تواند با آزیترومایسین یا داکسی‌سایکلین درمان شود.

۲. چرخه تکامل کلامیدیاسه شامل دو مرحله از باکتری‌ها می‌باشد: EBهای عفونی، پایدار و غیرفعال از نظر متابولیکی و RBهای غیرعفونی، حساس و فعال از نظر متابولیکی. بیماران با اشکال EB آلوده می‌شوند که به گیرنده‌های سلولهای میزبان چسبیده و وارد می‌شود. در داخل فاگوزوم‌ها EBها به RBها تبدیل می‌شوند و تکثیر بوسیله تقسیم دوتایی شروع می‌شود. بعد از ۱۸ تا ۲۴ ساعت از تکثیر، RBها به EB مجدداً بازسازی می‌گردد، و سلول لیز شده و EBهای عفونی آزاد می‌شوند.

۳. سه گونه از کلامیدیاسیه از نظر بالینی بااهمیت هستند: کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پنومونیه و کلامیدیا پسیتاسی. کلامیدیاتراکوماتیس و کلامیدیا پنومونیه، اغلب پاتوژنهای انسانی هستند و کلامیدیا پسیتاسی اغلب یک پاتوژن حیوانی می‌باشد و انسان‌ها میزبان‌های ثانویه هستند. کلامیدیا تراکوماتیس دارای دو بیووار است (LGV و تراکوما)، کلامیدیا پنومونیه دارای یک بیووار است (TWAR) و کلامیدیا پسیتاسی دارای بیووارهای بسیاری می‌باشد. مورفولوژی EBهای کلامیدیا پنومونیه از دو گونه دیگر متفاوت است، و جسم انکلوزیونی رنگ‌پذیر باید در سلول‌های آلوده به کلامیدیا تراکوماتیس دیده می‌شود، و اجسام انکلوزیونی متعدد بدون رنگ در سلولهای آلوده با سایر گونه‌ها مشاهده می‌گردد. تنها کلامیدیا تراکوماتیس به سولفونامیدها حساس می‌باشند.

۴. عفونت‌های تنفسی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس غالباً در نوزادانی که در زمان تولد آلوده شده‌اند، مشاهده می‌شود. در ابتدا رینیت مشاهده می‌شود و بدنبال آن سرفه منقطع مشخص، ایجاد می‌گردد. کلامیدیا پنومونیه یک علامل برونشیت، پنومونی و سینوزیت عفونت‌ها که در بالغین شایعتر می‌باشند. اغلب عفونتها بدون علامت یا ملایم همراه با ضعف و سرفه پایدار هستند. پنومونی لوبار شدید می‌تواند رخ دهد. همچنین کلامیدیا پسیتاسی عفونت تنفسی همراه با علایم اولیه سردرد، تب بالا، لرز، ضعف و درد عضلانی ایجاد می‌نماید. علایم تنفسی شامل سرفه خشک، رال‌های تنفسی و تراکم می‌باشد.

2020

MEDICAL MICROBIOLOGY

PATRICK R. MURRAY
KEN S. ROSENTHAL
MICHAEL A. PFALLER

9th Edition

M B S
Medical Basic Science